

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 766**

51 Int. Cl.:

C07D 491/052 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2010 E 10801042 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.08.2014 EP 2516446**

54 Título: **Hexahidrocromeno[3,4-b]pirroles sustituidos con afinidad por la familia de los receptores de serotonina (5-HT)**

30 Prioridad:

22.12.2009 US 289095 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

01.12.2014

73 Titular/es:

**CEPHALON, INC (100.0%)
41 Moores Road
Frazer, Pennsylvania 19355 , US**

72 Inventor/es:

**ALLWEIN, SHAWN P.;
MORTON, GEORGE C.;
ROSSE, GERARD C. y
WANG, YI**

74 Agente/Representante:

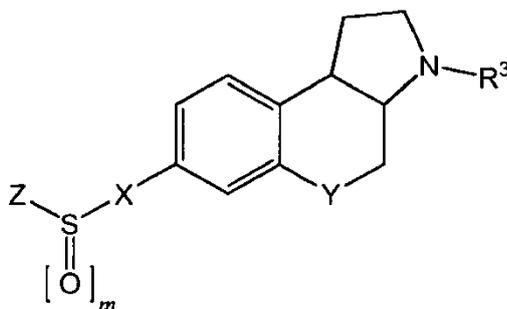
IZQUIERDO FACES, José

ES 2 523 766 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

Hexahidrocromeno[3,4-b]pirroles sustituidos con afinidad por la familia de los receptores de serotonina (5-HT)**DESCRIPCIÓN****Resumen**

La presente solicitud se refiere a compuestos tricíclicos de fórmula II:



que incluyen todas las formas estereoisoméricas y todas las mezclas de formas estereoisoméricas de estos compuestos.

La presente solicitud se refiere además a sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula II y a composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de fórmula II o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula II.

Los compuestos de fórmula II y/o sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles para tratar afecciones, trastornos y enfermedades que están directa o indirectamente controladas, mediadas, afectadas o influidas por uno o más de los miembros de la familia de los receptores de serotonina (5-HT), tales como, por ejemplo, los receptores 5-HT₆ y 5-HT₇.

Los compuestos de fórmula II son ligandos de receptores 5-HT₆ y son, por tanto, útiles en el tratamiento de diversas afecciones, trastornos o enfermedades tales como aquellas relacionadas con el sistema nervioso central (SNC) y el tubo gastrointestinal (GI).

Debe entenderse que los títulos de las secciones usados en la presente solicitud son solo para fines de indexación y búsqueda y no deben interpretarse de ningún modo como limitantes.

Antecedentes

La serotonina participa en varias afecciones, trastornos y enfermedades que se originan en el sistema nervioso central. Éstas incluyen afecciones, trastornos y enfermedades relacionadas con el estado de ánimo, función cognitiva, sueño, alimentación, dolor, depresión, ansiedad, esquizofrenia, y otros estados corporales. La serotonina también desempeña una función importante en sistemas periféricos, tales como el sistema gastrointestinal en el que se ha encontrado que media en una variedad de efectos contráctiles, secretores y electrofisiológicos.

La superfamilia de los receptores de serotonina (5-HT) incluye 7 clases (5-HT₁-5-HT₇) que engloban 14 subclases humanas que modulan los efectos del neurotransmisor 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina). El receptor de 5-HT₆ es el último receptor de serotonina en ser identificado por clonación molecular tanto en ratas como en seres humanos. Mol. Pharmacol, 1993, 43, 320-327; J Neurochem, 1996, 66, 47-56. El receptor de 5-HT₆ humano es un polipéptido de 440 aminoácidos con siete dominios transmembrana que está de acuerdo con la estructura de un receptor acoplado a la proteína G (GPCR). Hay aproximadamente el 89 % de homología de secuencias entre receptores 5-HT₆ en ser humano y rata y la distribución relativa de ARNm de receptor de 5-HT₆ en el cerebro también parece ser similar. Juntas, estas observaciones sugieren que la rata es un modelo apropiado para predecir la farmacología de ligandos de receptores 5-HT₆ en seres humanos.

El receptor de 5-HT₆ está principalmente presente en el sistema nervioso central y participa en la actividad neuronal glutamatérgica y colinérgica. Curr Drug Targets CNS Neurol Disord, 2004, 3, 59-79. Se ha encontrado que el bloqueo de la función de receptores 5-HT₆ aumenta la neurotransmisión mediada por acetilcolina (ACh) y glutamato, y potencia los procesos cognitivos. También se ha mostrado que varios antidepresivos y antipsicóticos atípicos se unen al receptor de 5-HT₆ con alta afinidad. Esta unión puede ser un factor contribuyente al perfil terapéutico de estos fármacos. La actividad del receptor de 5-HT₆ también se ha ligado a estados generalizados de tensión y ansiedad. Life Sciences, 1998, 62, 1473-1477. Tomados conjuntamente, estos estudios y observaciones sugieren

que los compuestos con afinidad por el receptor 5-HT₆ pueden ser útiles para el tratamiento de diversas afecciones, trastornos o enfermedades relacionadas con el sistema nervioso central (SNC) tales como enfermedades cognitivas, enfermedades neurodegenerativas, esquizofrenia, ansiedad y depresión. Otras afecciones, trastornos o enfermedades relacionadas con el SNC que pueden afectarse modulando la actividad del receptor 5-HT₆ incluyen trastornos del sueño/de la vigilia, además de nocicepción, es decir, los procesos neurales de codificación y procesamiento de estímulos perjudiciales.

También se ha mostrado que el receptor 5-HT₆ desempeña una función en afecciones, trastornos o enfermedades que se refieren a la ingesta de alimentos o consumo de alimentos, tales como, por ejemplo, anorexia, caquexia y obesidad. Véase, por ejemplo, Drug Discovery Today, 2006, 11, 283-299. También se cree que el receptor 5-HT₆ participa en afecciones, trastornos o enfermedades relacionadas con el tubo gastrointestinal (GI), tales como síndrome del intestino irritable y trastorno funcional del intestino.

Dado el amplio espectro de los efectos fisiológicos que están mediados por la serotonina, hay un gran interés en identificar y desarrollar compuestos que afecten los sistemas serotoninérgicos, que incluyen aquellas afecciones, trastornos o enfermedades que están directa o indirectamente mediadas, controladas, afectadas o influidas por el receptor 5-HT₆. Los compuestos que tienen una afinidad por, interaccionan con, estimulan o inhiben el receptor 5-HT₆ se denominan comúnmente ligandos de 5-HT₆. Se desvelan hexahidro-1H-benz[e]indoles con afinidad por un receptor 5-HT para el tratamiento de esquizofrenia, depresión y trastornos relacionados en J. Med. Chem, 1994, 37(17), 2735-2753.

La presente solicitud se refiere a nuevos compuestos con afinidad por el receptor 5-HT₆, es decir, ligandos de 5-HT₆, que pueden ser útiles como principios activos en preparaciones farmacéuticas para el tratamiento de ciertas afecciones, trastornos o enfermedades relacionadas con el sistema nervioso central (CNS) tales como trastornos de la memoria, ansiedad, epilepsia, migraña, ataques de pánico, depresión, trastorno bipolar, trastornos obsesivos-compulsivos, trastornos de la cognición/cognitivos, deterioro cognitivo leve (DCL), demencia senil, psicosis, esquizofrenia, ADHD/ADD; o para el tratamiento de dolor que incluye dolor neuropático y dolor crónico; traumatismo craneoencefálico o lesión; o para el tratamiento de afecciones, trastornos o enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ELA) o esclerosis múltiple; o para el tratamiento de afecciones, trastornos o enfermedades relacionadas con la adicción y/o abstinencia de sustancias tales como narcóticos, etanol (alcoholismo), nicotina y/o benzodiazepinas; trastornos del sueño/de la vigilia; o para el tratamiento de afecciones, trastornos o enfermedades gastrointestinales (GI) tales como síndrome del intestino irritable (SII), trastorno funcional del intestino; o para el tratamiento de afecciones, trastornos o enfermedades relacionadas con comportamientos de la alimentación o consumo de alimentos tales como anorexia, caquexia y obesidad.

Estos compuestos también pueden ser útiles para la mejora de la cognición (potenciamiento cognitivo) y/o mejora de la memoria en sujetos por lo demás sanos.

Descripción detallada

Lo siguiente proporciona detalles adicionales de los compuestos de fórmula I, compuestos de fórmulas II a V, además de diversas especies y más realizaciones específicas de las mismas, productos intermedios y otros compuestos de interés.

Como se usa en el presente documento, debe entenderse que el término "compuesto(s) de fórmula I" incluye compuestos de fórmulas II a V, a menos que se establezca expresamente lo contrario.

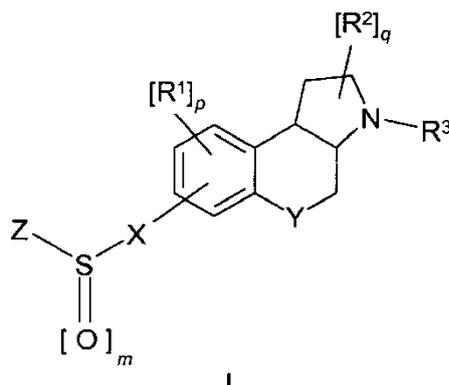
Como se usa en el presente documento, debe entenderse que el término "compuesto(s)", si se usa por sí mismo o en combinación con cualquier fórmula, incluye todos los estereoisómeros, todas las mezclas de estereoisómeros y todas las sales de tales compuestos, estereoisómeros y mezclas de estereoisómeros, a menos que se establezca expresamente lo contrario. Por consiguiente, el uso de la expresión "compuesto(s) de fórmula I o sales de los mismos" se refiere a e incluye compuestos de fórmulas I a fórmula V, todos los estereoisómeros, todas las mezclas de estereoisómeros, y todas las sales de tales compuestos, estereoisómeros y mezclas de estereoisómeros. Este entendimiento se extiende a composiciones farmacéuticas y procedimientos de tratamiento que emplean o comprenden uno o más compuestos de fórmula I.

En la presente solicitud se describen compuestos de fórmula I:

5

10

15



y sales de los mismos en la que:

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

R^1 en cada aparición está seleccionado independientemente de H, halógeno, CN, NO_2 , NR^5R^6 , COR^5 , CO_2R^5 , $CONR^5$, $NCOR^5$, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)alcoxi (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)haloalcoxi (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_{10}), alquil (C_1-C_6)cicloalquilo (C_3-C_{10}), arilo (C_6-C_{10}), ariloxi (C_6-C_{10}), alcoxi (C_1-C_6)arilo (C_6-C_{10}), alquil (C_1-C_6)arilo (C_6-C_{10}), heterocicloalquilo (C_2-C_9), heterocicloalquiloxi (C_2-C_9), alcoxi (C_1-C_6)heterocicloalquilo (C_2-C_9), alquil (C_1-C_6)heterocicloalquilo (C_2-C_9), heteroarilo (C_5-C_9), heteroariloxi (C_5-C_9), alcoxi (C_1-C_6)heteroarilo (C_5-C_9) y alquil (C_1-C_6)heteroarilo (C_5-C_9), y p es 0, 1, 2 ó 3, en el que cualquiera de los anteriores, excepto H, halógeno, CN y NO_2 , está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

R^2 en cada aparición está seleccionado independientemente de H, alquilo (C_1-C_8), arilo (C_6-C_{10}) y alquil (C_1-C_6)arilo (C_6-C_{10}) y q es 0, 1 ó 2;

R^3 está seleccionado de H, alquilo (C_1-C_6), hidroxialquilo (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)alcoxi (C_1-C_6), CO-alquilo (C_1-C_6), CONH-alquilo (C_1-C_6), CO_2 -alquilo (C_1-C_6), SO_2 -alquilo (C_1-C_6), SO_2NH -alquilo (C_1-C_6), CO-arilo (C_6-C_{10}), CONH-arilo (C_6-C_{10}), CO_2 -arilo (C_6-C_{10}), SO_2 -arilo (C_6-C_{10}), SO_2NH -arilo (C_6-C_{10}), arilo (C_6-C_{10}), alquil (C_1-C_6)arilo (C_6-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_{10}), CO-cicloalquilo (C_3-C_{10}), CONH-cicloalquilo (C_3-C_{10}), CO_2 -cicloalquilo (C_3-C_{10}), SO_2 -cicloalquilo (C_3-C_{10}), SO_2NH -cicloalquilo (C_3-C_{10}), alquil (C_1-C_6)cicloalquilo (C_3-C_{10}), CO-alquil (C_1-C_6)cicloalquilo (C_3-C_{10}), CONH-alquil (C_1-C_6)cicloalquilo (C_3-C_{10}), CO_2 -alquil (C_1-C_6)cicloalquilo (C_3-C_{10}), SO_2 -alquil (C_1-C_6)cicloalquilo (C_3-C_{10}), SO_2NH -alquil (C_1-C_6)cicloalquilo (C_3-C_{10}), heterocicloalquilo (C_2-C_9), alquil (C_1-C_6)heterocicloalquilo (C_2-C_9), CONH-alquil (C_1-C_6)heterocicloalquilo (C_2-C_9), CO-alquil (C_1-C_6)heterocicloalquilo (C_2-C_9), CO_2 -alquil (C_1-C_6)heterocicloalquilo (C_2-C_9), SO_2 -alquil (C_1-C_6)heterocicloalquilo (C_2-C_9), SO_2NH -alquil (C_1-C_6)heterocicloalquilo (C_2-C_9), heteroarilo (C_5-C_9), CO-heteroarilo (C_5-C_9), CONH-heteroarilo (C_5-C_9), CO_2 -heteroarilo (C_5-C_9), SO_2 -heteroarilo (C_5-C_9), SO_2NH -heteroarilo (C_5-C_9), alquil (C_1-C_6)heteroarilo (C_5-C_9), CO-alquil (C_1-C_6)heteroarilo (C_5-C_9), CONH-alquil (C_1-C_6)heteroarilo (C_5-C_9), SO_2 -alquil (C_1-C_6)heteroarilo (C_5-C_9), SO_2NH -alquil (C_1-C_6)heteroarilo (C_5-C_9) y CO_2 -alquil (C_1-C_6)heteroarilo (C_5-C_9), en el que cualquiera de los anteriores, excepto H, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes y a condición de que heteroarilo (C_5-C_9) no sea 1,3,4-triazol opcionalmente sustituido en cualquiera de alquil (C_1-C_6)heteroarilo (C_5-C_9), CO-alquil (C_1-C_6)heteroarilo (C_5-C_9), CONH-alquil (C_1-C_6)heteroarilo (C_5-C_9) y CO_2 -alquil (C_1-C_6)heteroarilo (C_5-C_9);

Y es CH_2 o O;

X está ausente, O, NR^4 o alquilo (C_1-C_4);

R^4 es H o alquilo (C_1-C_6);

R^5 y R^6 en cada aparición están seleccionados cada uno independientemente de H, alquilo (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_6), arilo (C_6-C_{10}), alquil (C_1-C_6)arilo (C_6-C_{10}), heterocicloalquilo (C_2-C_9), alquil (C_1-C_6)heterocicloalquilo (C_2-C_9), heteroarilo (C_5-C_9) y alquil (C_1-C_6)heteroarilo (C_5-C_9), en los que cualquiera de los anteriores, excepto H, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

m es 1 ó 2; y

Z está seleccionado de cicloalquilo (C_3-C_{10}), alquil (C_1-C_6)cicloalquilo (C_3-C_{10}), heterocicloalquilo (C_2-C_9), alquil (C_1-C_6)heterocicloalquilo (C_2-C_9), arilo (C_6-C_{10}), alquil (C_1-C_6)arilo (C_6-C_{10}), heteroarilo (C_5-C_9) y alquil (C_1-C_6)heteroarilo (C_5-C_9), en el que cualquiera de los anteriores está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o

Z es NR^8R^9 en la que R^8 y R^9 están seleccionados cada uno independientemente de H, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_{10}), alquil (C_1-C_6)cicloalquilo (C_3-C_{10}), arilo (C_6-C_{10}), alquil (C_1-C_6)arilo (C_6-C_{10}), heterocicloalquilo (C_2-C_9), alquil (C_1-C_6)heterocicloalquilo (C_2-C_9), heteroarilo (C_5-C_9) y alquil (C_1-C_6)heteroarilo (C_5-C_9), en el que cualquiera de los anteriores, con la excepción de H, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes y a condición de que R^8 y R^9 no sean ambos H; o

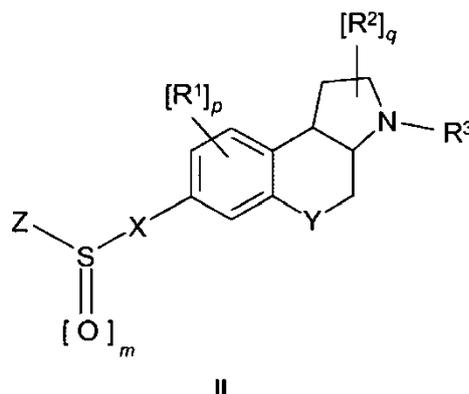
R^8 y R^9 se toman conjuntamente para formar un anillo de heterocicloalquilo (C_2-C_9) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Un aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula II:

5

10

15



o una sal farmacéutica de los mismos, en la que:

- p y q son cada uno 0;
- R¹ en cada aparición está seleccionado independientemente de H, halógeno, CN, NO₂, NR⁵R⁶, COR⁵, CO₂R⁵, CONR⁵, NCOR⁵, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)alcoxi (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)haloalcoxi (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₁₀), alquil (C₁-C₆)cicloalquilo (C₃-C₁₀), arilo (C₆-C₁₀), ariloxi (C₆-C₁₀), alcoxi (C₁-C₆)arilo (C₆-C₁₀), alquil (C₁-C₆)arilo (C₆-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉), heterocicloalquiloxi (C₂-C₉), alcoxi (C₁-C₆)heterocicloalquilo (C₂-C₉), alquil (C₁-C₆)heterocicloalquilo (C₂-C₉), heteroarilo (C₅-C₉), heteroariloxi (C₅-C₉), alcoxi (C₁-C₆)heteroarilo (C₅-C₉) y alquil (C₁-C₆)heteroarilo (C₅-C₉), y en el que cualquiera de los anteriores, excepto H, halógeno, CN y NO₂, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;
- R² en cada aparición está seleccionado independientemente de H, alquilo (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀) y alquil (C₁-C₆)arilo (C₆-C₁₀);
- R³ está seleccionado de H, alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)alcoxi (C₁-C₆), CO-alquilo (C₁-C₆), CONH-alquilo (C₁-C₆), CO₂-alquilo (C₁-C₆), SO₂-alquilo (C₁-C₆), SO₂NH-alquilo (C₁-C₆), CO-arilo (C₆-C₁₀), CONH-arilo (C₆-C₁₀), CO₂-arilo (C₆-C₁₀), SO₂-arilo (C₆-C₁₀), SO₂NH-arilo (C₆-C₁₀), arilo (C₆-C₁₀), alquil (C₁-C₆)arilo (C₆-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀), CO-cicloalquilo (C₃-C₁₀), CONH-cicloalquilo (C₃-C₁₀), CO₂-cicloalquilo (C₃-C₁₀), SO₂-cicloalquilo (C₃-C₁₀), SO₂NH-cicloalquilo (C₃-C₁₀), alquil (C₁-C₆)cicloalquilo (C₃-C₁₀), CO-alquil (C₁-C₆)cicloalquilo (C₃-C₁₀), CONH-alquil (C₁-C₆)cicloalquilo (C₃-C₁₀), CO₂-alquil (C₁-C₆)cicloalquilo (C₃-C₁₀), SO₂-alquil (C₁-C₆)cicloalquilo (C₃-C₁₀), SO₂NH-alquil (C₁-C₆)cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉), alquil (C₁-C₆)heterocicloalquilo (C₂-C₉), CONH-alquil (C₁-C₆)heterocicloalquilo (C₂-C₉), CO-alquil (C₁-C₆)heterocicloalquilo (C₂-C₉), CO₂-alquil (C₁-C₆)heterocicloalquilo (C₂-C₉), SO₂-alquil (C₁-C₆)heterocicloalquilo (C₂-C₉), SO₂NH-alquil (C₁-C₆)heterocicloalquilo (C₂-C₉), heteroarilo (C₅-C₉), CO-heteroarilo (C₅-C₉), CONH-heteroarilo (C₅-C₉), CO₂-heteroarilo (C₅-C₉), SO₂-heteroarilo (C₅-C₉), SO₂NH-heteroarilo (C₅-C₉), alquil (C₁-C₆)heteroarilo (C₅-C₉), CO-alquil (C₁-C₆)heteroarilo (C₅-C₉), CONH-alquil (C₁-C₆)heteroarilo (C₅-C₉), SO₂-alquil (C₁-C₆)heteroarilo (C₅-C₉), SO₂NH-alquil (C₁-C₆)heteroarilo (C₅-C₉) y CO₂-alquil (C₁-C₆)heteroarilo (C₅-C₉), en el que cualquiera de los anteriores, excepto H, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes y a condición de que heteroarilo (C₅-C₉) no sea 1,3,4-triazol opcionalmente sustituido en cualquiera de alquil (C₁-C₆)heteroarilo (C₅-C₉), CO-alquil (C₁-C₆)heteroarilo (C₅-C₉), CONH-alquil (C₁-C₆)heteroarilo (C₅-C₉) y CO₂-alquil (C₁-C₆)heteroarilo (C₅-C₉);
- Y es CH₂ o O;
- X está ausente, O, NR⁴ o alquilo (C₁-C₄);
- R⁴ es H o alquilo (C₁-C₆);
- R⁵ y R⁶ en cada aparición están seleccionados cada uno independientemente de H, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀), alquil (C₁-C₆)arilo (C₆-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉), alquil (C₁-C₆)heterocicloalquilo (C₂-C₉), heteroarilo (C₅-C₉) y alquil (C₁-C₆)heteroarilo (C₅-C₉), en los que cualquiera de los anteriores, excepto H, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;
- m es 1 ó 2; y
- Z está seleccionado de cicloalquilo (C₃-C₁₀), alquil (C₁-C₆)cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉), alquil (C₁-C₆)heterocicloalquilo (C₂-C₉), arilo (C₆-C₁₀), alquil (C₁-C₆)arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₅-C₉) y alquil (C₁-C₆)heteroarilo (C₅-C₉), en el que cualquiera de los anteriores está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o
- Z es NR⁸R⁹ en el que R⁸ y R⁹ están seleccionados cada uno independientemente de H, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₁₀), alquil (C₁-C₆)cicloalquilo (C₃-C₁₀), arilo (C₆-C₁₀), alquil (C₁-C₆)arilo (C₆-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉), alquil (C₁-C₆)heterocicloalquilo (C₂-C₉), heteroarilo (C₅-C₉) y alquil (C₁-C₆)heteroarilo (C₅-C₉), en el que cualquiera de los anteriores, con la excepción de H, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes y a condición de que R⁸ y R⁹ no sean ambos H; o
- R⁸ y R⁹ se toman conjuntamente para formar un anillo de heterocicloalquilo (C₂-C₉) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

65

En algunas realizaciones de fórmula II:

Z está seleccionado de cicloalquilo (C₃-C₁₀), alquil (C₁-C₆)cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉), alquil (C₁-C₆)heterocicloalquilo (C₂-C₉), arilo (C₆-C₁₀), alquil (C₁-C₆)arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₅-C₉) y alquil (C₁-C₆)heteroarilo (C₅-C₉), en el que cualquiera de los anteriores está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En otras realizaciones de fórmula II:

R³ está seleccionado de H, alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)alcoxi (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀), alquil (C₁-C₆)arilo (C₆-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀), alquil (C₁-C₆)cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉), alquil (C₁-C₆)heterocicloalquilo (C₂-C₉) y heteroarilo (C₅-C₉), en el que cualquiera de los anteriores, excepto H, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En otras realizaciones de fórmula II:

Z es arilo (C₆-C₁₀) o heteroarilo (C₅-C₉), en el que cualquiera de los anteriores está opcionalmente sustituido con entre uno o más sustituyentes.

En todavía otras realizaciones de fórmula II:

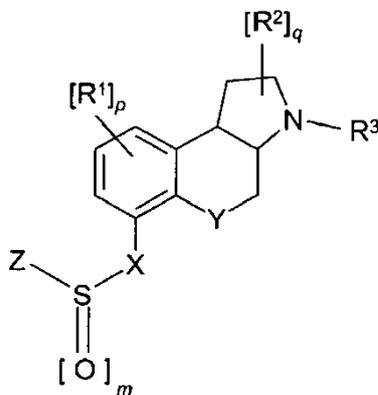
X está ausente;

R³ está seleccionado de H, alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)alcoxi (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀), alquil (C₁-C₆)arilo (C₆-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀), alquil (C₁-C₆)cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉), alquil (C₁-C₆)heterocicloalquilo (C₂-C₉) y heteroarilo (C₅-C₉), en el que cualquiera de los anteriores, excepto H, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y

Z está seleccionado de cicloalquilo (C₃-C₁₀), alquil (C₁-C₆)cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉), alquil (C₁-C₆)heterocicloalquilo (C₂-C₉), arilo (C₆-C₁₀), alquil (C₁-C₆)arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₅-C₉) y alquil (C₁-C₆)heteroarilo (C₅-C₉), en el que cualquiera de los anteriores está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

En otras realizaciones más, compuestos de fórmula II incluyen todos los compuestos específicamente nombrados en el presente documento.

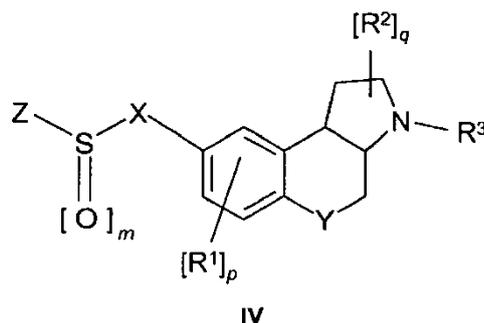
También se describen en la presente solicitud compuestos de fórmula I que tienen la estructura de fórmula III:



III

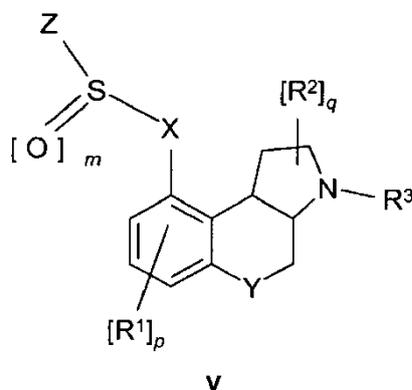
o sales de los mismos.

También se describen en la presente solicitud compuestos de fórmula I que tienen la estructura de fórmula IV:



15 o sales de los mismos.

También se describen en la presente solicitud compuestos de fórmula I que tienen la estructura de fórmula V:



35 o sales de los mismos.

Se describen en la presente productos intermedios sintéticos y procedimientos de preparación de compuestos de fórmula I.

40 Otro aspecto de la invención se refiere a productos intermedios sintéticos y procedimientos de preparación de compuestos de fórmula II.

Se describen en la presente solicitud sales de los compuestos de fórmula I en las que las sales son sales farmacéuticamente aceptables.

45 En otro aspecto, la invención se refiere a sales de los compuestos de fórmula II en las que las sales son sales farmacéuticamente aceptables.

La presente solicitud también describe composiciones que comprenden uno o más compuestos de fórmula I o una sal de los mismos.

50 En otro aspecto, la invención se refiere a composiciones que comprenden uno o más compuestos de fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En realizaciones específicas adicionales, la composición comprende además al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En otras realizaciones específicas, la composición comprende además al menos un agente terapéuticamente activo adicional.

55 En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula II, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en procedimientos de tratamiento de afecciones, trastornos o enfermedades mediadas, controladas, afectadas o influidas por un miembro de la familia de los receptores de serotonina (5-HT). En algunas realizaciones, la afección, trastorno o enfermedad está mediada, controlada, afectada o influida por al menos uno de los receptores 5-HT₆ o 5-HT₇. En algunas realizaciones específicas, la afección, trastorno o enfermedad está relacionada con el sistema nervioso central (CNS) tal como trastornos de la memoria, ansiedad, epilepsia, migraña, ataques de pánico, depresión, trastorno bipolar, trastornos obsesivos-compulsivos, trastornos de la cognición/cognitivos, deterioro cognitivo leve (DCL), demencia senil, psicosis, esquizofrenia, ADHD/ADD; o para el tratamiento de dolor que incluye dolor neuropático y dolor crónico; traumatismo craneoencefálico o lesión; o para el tratamiento de afecciones, trastornos o enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ELA) o esclerosis múltiple; o

60

65

para el tratamiento de afecciones, trastornos o enfermedades relacionadas con la adicción y/o abstinencia de sustancias tales como narcóticos, etanol (alcoholismo), nicotina y/o benzodiazepinas; trastornos del sueño/de la vigilia; o para el tratamiento de afecciones, trastornos o enfermedades gastrointestinales (GI) tales como síndrome del intestino irritable (SII), trastorno funcional del intestino; o para el tratamiento de afecciones, trastornos o enfermedades relacionadas con comportamientos de la alimentación o consumo de alimentos tales como anorexia, caquexia y obesidad.

En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula II, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en procedimientos de mejora de la cognición (potenciamiento cognitivo) y/o mejora de la memoria en sujetos por lo demás sanos.

En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula II, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en procedimientos de tratamiento de afecciones, trastornos o enfermedades mediadas, controladas, afectadas o influidas por el receptor 5-HT₆ que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones específicas, el procedimiento comprende además la administración de al menos un agente terapéuticamente activo adicional.

Definiciones

Los compuestos y productos intermedios descritos en el presente documento pueden nombrarse según tanto los sistemas de nomenclatura de la IUPAC (International Union for Pure and Applied Chemistry) como CAS (Chemical Abstracts Service).

Los diversos restos que contienen hidrocarburos descritos en el presente documento pueden describirse usando un sufijo que designa el número mínimo y máximo de átomos de carbono en el resto, es decir, "(C_a-C_b)". Por ejemplo, alquilo (C_a-C_b) indica un resto alquilo del número entero "a" al número entero "b" de átomos de carbono, ambos incluidos. Ciertos restos también pueden describirse según el número mínimo y máximo de miembros con o sin referencia específica a un átomo o grupo de átomos particular. Por ejemplo, los términos "a a b miembros" o "que tiene entre a y b miembros" o "entre a y b sustituyentes", respectivamente, se refieren a un resto que tiene el número entero "a" al número entero "b" de átomos o sustituyentes, ambos incluidos.

Como se usan en el presente documento por sí mismos o conjuntamente con otro término o términos, "alquilo" y "alquilo (C₁-C₆)" se refieren a grupos de hidrocarburo lineal o ramificado que contienen el número requerido de átomos de carbono como se ha descrito anteriormente. Como se usa en el presente documento, los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con entre uno y cuatro sustituyentes. Ejemplos representativos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, etc.

Como se usan en el presente documento por sí mismos o conjuntamente con otro término o términos, "alcoxi" y "alcoxi (C₁-C₆)" se refieren a grupos de hidrocarburo lineal o ramificado que contienen el número requerido de átomos de carbono como se ha descrito anteriormente, unido a un átomo de oxígeno. Como se usa en el presente documento, todos aquellos grupos alcoxi pueden estar opcionalmente sustituidos con entre uno y cuatro sustituyentes. Ejemplos representativos de grupos alcoxi incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, metoxi, etoxi, *tert*-butoxi, etc.

Como se usan en el presente documento por sí mismos o conjuntamente con otro término o términos, "aminoalquilo" y "aminoalquilo (C₁-C₆)" se refieren a grupos alquilo, como se ha descrito anteriormente, en los que al menos un átomo de hidrógeno, en cualquier posición, está sustituido con un grupo amino, es decir, NH₂. Como se usa en el presente documento, los grupos aminoalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con entre uno y cuatro sustituyentes.

Como se usan en el presente documento por sí mismos o conjuntamente con otro término o términos, "alquenilo" y "alquenilo (C₁-C₆)" se refieren a grupos de hidrocarburo lineal o ramificado que contienen el número requerido de átomos de carbono como se ha descrito anteriormente, y al menos un doble enlace. Como se usa en el presente documento, los grupos alquenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con entre uno y cuatro sustituyentes. Ejemplos representativos de grupos alquenilo incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, etenilo, 2-propenilo (alilo), isopropenilo, 2-metil-1-propenilo, etc.

Como se usan en el presente documento por sí mismos o conjuntamente con otro término o términos, "alquinilo" y "alquinilo (C₁-C₆)" se refieren a grupos de hidrocarburo lineal o ramificado que contienen el número requerido de átomos de carbono como se ha descrito anteriormente, y al menos un triple enlace. Como se usa en el presente documento, los grupos alquinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con entre uno y cuatro sustituyentes. Ejemplos representativos de grupos alquinilo incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, etc.

- 5 Como se usa en el presente documento por sí mismo o conjuntamente con otro término o términos, "aromático" se refiere a sistemas de anillos conjugados monocíclicos y policíclicos que contienen $4n+2$ electrones π , en los que n es un número entero. Como se usa en el presente documento, aromático se refiere a e incluye sistemas de anillos que contienen solo átomos de carbono (es decir, "arilo" o "carbociclo aromático"), además de sistemas de anillos que contienen al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S (es decir, "heteroaromático" o "heteroarilo"). Como se usa en el presente documento, todos aquellos sistemas de anillos aromáticos pueden estar opcionalmente sustituidos con entre uno y cuatro sustituyentes.
- 10 Como se usa en el presente documento por sí mismo o conjuntamente con otro término o términos, "no aromático" se refiere a un sistema de anillos monocíclico o policíclico que tiene al menos un doble enlace aislado, es decir, no es parte de un sistema π conjugado. Como se usa en el presente documento, no aromático se refiere a e incluye sistemas de anillos que contienen solo átomos de carbono, además de sistemas de anillos que contienen al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S, tal como, por ejemplo, 1,2,5,6-tetrahidropiridina. Como se usa en el presente documento, todos aquellos sistemas de anillos no aromáticos pueden estar opcionalmente sustituidos con entre uno y cuatro sustituyentes.
- 15 Como se usan en el presente documento por sí mismos o conjuntamente con otro término o términos, "arilo" y "arilo (C_6-C_{10})" se refieren a sistemas de anillos de hidrocarburo monocíclicos y policíclicos, es decir, carbociclos, que tienen el número requerido de átomos de carbono como se ha descrito anteriormente, en los que al menos un anillo es aromático, como se ha descrito anteriormente. Como se usa en el presente documento, los grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con entre uno y cuatro sustituyentes. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, fenilo (fenilenilo), naftilo (naftilenenilo), 1,2,3,4-tetrahidro-naftalenilo, etc.
- 20 Como se usan en el presente documento por sí mismos o conjuntamente con otro término o términos, "arilalquilo" y "alquil (C_1-C_6)arilo (C_6-C_{10})" se refieren a grupos alquilo, como se han definido anteriormente, que tienen un grupo arilo, como se ha definido anteriormente, como sustituyente. Los grupos arilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con entre uno y cuatro sustituyentes. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, bencilo, feniletilo, etc.
- 25 Como se usan en el presente documento por sí mismos o conjuntamente con otro término o términos, "ariloxi", "ariloxi (C_6-C_{10})", "alcoxiarilo" y "alcoxi (C_1-C_6)arilo (C_6-C_{10})" se refieren a grupos arilo, como se han definido anteriormente, que están unidos directamente a un átomo de oxígeno o a un grupo alcoxi, como se ha definido anteriormente, respectivamente. Estos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos con entre uno y cuatro sustituyentes. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, fenoxi, benciloxi, feniletoxi, naftiloxi, etc.
- 30 Como se usan en el presente documento por sí mismos o conjuntamente con otro término o términos, "carbocíclico" y "carbociclo" se refieren a sistemas de anillos monocíclicos y policíclicos que contienen solo átomos de carbono en el (los) anillo(s), es decir, sistemas de anillos de hidrocarburo, sin consideración a la aromaticidad. Así, carbocíclico y carbociclo se refieren a e incluyen sistemas de anillos que están saturados o insaturados, aromáticos o no aromáticos, además de sistemas de anillos que tienen porciones completamente saturadas, aromáticas y/o no aromáticas. Los términos carbocíclico y carbociclo incluyen adicionalmente sistemas de anillos unidos por puentes, condensados y espirocíclicos. Los carbociclos pueden estar opcionalmente sustituidos con entre uno y cuatro sustituyentes. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, 1,3-dimetilciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, naftilo, ciclohexenilo, 2,3-dihidro-indenilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno, espiro[3.4]octanilo, biciclo[2.2.1]hept-5-enilo, adamantanilo, norbornanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, etc.
- 35 Como se usan en el presente documento por sí mismos o conjuntamente con otro término o términos, "halo" y "halógeno" incluyen átomos de flúor, cloro, bromo y yodo y sustituyentes. Estos grupos también pueden denominarse flúor, cloro, bromo y yodo.
- 40 Como se usan en el presente documento por sí mismos o conjuntamente con otro término, "haloalquilo" y "haloalquilo (C_1-C_6)" se refieren a grupos alquilo, como se han definido anteriormente, que tiene uno o más átomos de hidrógeno sustituidos con átomos de halógeno, como se ha definido anteriormente. Debe entenderse que si hay más de un átomo de halógeno presente en un grupo haloalquilo, los átomos de halógeno pueden ser iguales o diferentes y/o pueden localizarse sobre el mismo átomo de carbono o sobre átomos de carbono diferentes. Ejemplos representativos de grupos haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, 3-bromo-2-cloro-propilo, 2,2-dibromoetilo, 2-bromo-2-cloro-etilo, 1,1,2,2,3,3,4,4-octafluoro-butilo, etc.
- 45 Como se usan en el presente documento por sí mismos o conjuntamente con otro término o términos, "haloalcoxi" y "haloalcoxi (C_1-C_6)" se refieren a grupos haloalquilo, como se han definido anteriormente, unidos a un átomo de oxígeno. Ejemplos representativos de grupos haloalcoxi incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorometoxi, 2,2-dibromoetoxi, 3-bromo-2-cloro-propoxi, 1,1,2,2,3,3,4,4-octafluoro-butoxi, etc.
- 60 Como se usan en el presente documento por sí mismos o conjuntamente con otro término o términos, "cicloalquilo" y "cicloalquilo (C_3-C_{10})" se refieren a sistemas de anillos de hidrocarburo monocíclicos y policíclicos que contienen el
- 65

número requerido de átomos de carbono como se ha descrito anteriormente, que pueden estar opcionalmente sustituidos con entre uno y cuatro sustituyentes. Estos términos se refieren a e incluyen sistemas de anillos que están completamente saturados o contienen al menos un doble o triple enlace, además de sistemas de anillos con porciones completamente saturadas o aromáticas o no aromáticas, tales como, por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftalenilo. Debe entenderse que estos términos se refieren adicionalmente a e incluyen estructuras policíclicas unidas por puentes y/o condensadas tales como, por ejemplo, biciclo[3.2.1]octanilo, biciclo[5.2.0]nonanilo, biciclo[2.2.1]hept-5-enilo y similares, además de sistemas de anillos espirocíclicos tales como, por ejemplo, espiro[3.4]octanilo, espiro[3.5]nonilo y similares. Otros ejemplos representativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, ciclopropilo, metilciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, isopropilciclobutilo, ciclopentilo, 1,3-dimetilciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, 2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo, norbornilo, decahidronaftalenilo, etc.

Como se usan en el presente documento por sí mismos o conjuntamente con otro término o términos, "cicloalquilo", "cicloalquiloxi (C₃-C₁₀)", "alcoxioalquilo", "alcoxioalquilo (C₃-C₁₀)" y "alcoxi (C₁-C₆)cicloalquilo (C₃-C₁₀)" se refieren a un grupo cicloalquilo que tiene el número requerido de átomos de carbono como se ha descrito anteriormente, unido directamente a un átomo de oxígeno o un grupo alcoxi, respectivamente. Como se usa en el presente documento, estos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos con entre uno y cuatro sustituyentes. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, 2-ciclopentil-etoxi, ciclohexil-metoxi, ciclohex-3-iloxi, etc.

Como se usan en el presente documento por sí mismos o conjuntamente con otro término o términos, "heterocicloalquilo", "heterocicloalquilo (C₂-C₉)", "heterociclo" y "heterocíclico" se refieren a sistemas de anillos monocíclicos y policíclicos que contienen el número requerido de átomos de carbono como se ha descrito anteriormente y al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S. Estos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos con entre uno y cuatro sustituyentes. Estos términos se refieren adicionalmente a e incluyen sistemas de anillos que están completamente saturados o contienen al menos un doble o triple enlace, además de sistemas de anillos con porciones completamente saturadas o aromáticas, tales como, por ejemplo, dihidrobenzo[1,4]-dioxinilo y/o porciones no aromáticas. Debe entenderse que los grupos heterocicloalquilo policíclicos incluyen adicionalmente sistemas de anillos condensados, unidos por puentes y espirocíclicos y sistemas de anillos en los que N o S se oxida, es decir, 1,1-dióxido-tiomorfolinilo, 1-oxo-piperidinilo. Ejemplos representativos adicionales de grupos heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, oxiranilo, tiaranilo, aziridinilo, oxetanilo, tiatanilo, azetidino, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, dihidrofurano, tetrahidropirano, pirano, tetrahidropirano, tiopirano, piperidinilo, 1,4-dioxanilo, 1,4-oxatiano, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,4-ditianilo, piperazinilo, 1,4-azatiano, oxepanilo, tiepanilo, azepanilo, 1,4-dioxepanilo, 1,4-oxatiepanilo, 1,4-oxaazepanilo, 1,4-ditiepanilo, 1,4-tieazepanilo, 1,4-diazepanilo, 1,2-tetrahidrotiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrotiazin-3-ilo, tetrahidrotiadiazinilo, 1,2-tetrahidrodiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrodiazin-1-ilo, tetrahidroazepinilo, cromonilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, isotiazolidinilo, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-pirazolidin-2-ilo, 1,3-pirazolidin-1-ilo, 7-oxa-1-aza-espiro[4.4]nonanilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, indolinilo, octahidro-1H-indolilo, octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazinilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, 3,4-dihidro-2H-pirano, 1,2,3,4-tetrahidropiridinilo, etc.

Como se usan en el presente documento por sí mismos o conjuntamente con otro término o términos, "alquilheterocicloalquilo" y "alquil (C₁-C₆)heterocicloalquilo (C₂-C₉)" se refieren a grupos alquilo, como se han definido anteriormente, que tienen un grupo heterocicloalquilo, como se ha definido anteriormente, como sustituyente. Los grupos alquilheterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con entre uno y cuatro sustituyentes. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, piperidinilmetilo, pirrolidinilmetilo, etc.

Como se usan en el presente documento por sí mismos o conjuntamente con otro término o términos, "heterocicloalquilo", "heterocicloalquilo (C₂-C₉)", "alcoxiheterocicloalquilo (C₂-C₉)" y "alcoxi (C₁-C₆)heterocicloalquilo (C₂-C₉)", respectivamente, se refieren a un grupo heterocicloalquilo, como se ha definido anteriormente, unido directamente a un átomo de oxígeno o a un grupo alcoxi, como se ha definido anteriormente, y puede estar opcionalmente sustituido con entre uno y cuatro sustituyentes. Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, pirrolidin-3-iloxi, piperidin-4-iloxi, azepan-4-iloxi, pirrolidin-1-il-etoxi, pirrolidin-2-ilmetoxi, tetrahidro-pirano-3-ilpropiloxi, etc.

Como se usan en el presente documento por sí mismos o conjuntamente con otro término o términos, "heteroarilo", "heteroarilo (C₅-C₉)" y "heteroaromático" se refieren a sistemas de anillos aromáticos monocíclicos y policíclicos que contienen el número requerido de átomos de carbono, como se ha descrito anteriormente, y al menos un heteroátomo seleccionado de N, O o S. Como se usa en el presente documento, un sistema de anillos heteroaromáticos se refiere a e incluye sistemas de anillos policíclicos que contienen porciones aromáticas, mientras que otras porciones del sistema de anillos pueden estar completamente saturadas o ser no aromáticas tales como, por ejemplo, dihidrobenzo[1,4]-dioxinilo. Los anillos heteroaromáticos pueden estar opcionalmente sustituidos con entre uno y cuatro sustituyentes. Ejemplos representativos adicionales incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, pirrolilo, furano, tiofenilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, 1,3,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,5-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, piridinilo (piridilo), piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, cinolinilo, pteridinilo, purinilo, 6,7-dihidro-5H-[1]piridinilo, benzo[b]tiofenilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-

ilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, bencisoxazolilo, bencimidazolilo, tianaftenilo, isotianaftenilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, indolilo, indolizínilo, indazolilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, quinoxalínilo, quinazolinilo, benzoxazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo, 2,3-dihidro-1H-isoindolilo, 1,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepin-2-ona, 1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona, 2,3,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepin-1-ona, 1,2,4,5-tetrahidro-benzo[c]azepin-3-ona, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepinilo, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepinilo, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepinilo, etc.

Como se usa en el presente documento, “” indica un punto de unión.

10 Como se usa en el presente documento por sí mismo o conjuntamente con otro término o términos, “farmacéuticamente aceptable” indica que la entidad designada tal como, por ejemplo, por ejemplo, soporte, vehículo, diluyente, excipiente, sal o profármaco, es generalmente químicamente y/o físicamente compatible con los otros componentes que comprenden una formulación, y/o es generalmente fisiológicamente compatible con el receptor del mismo.

15 Como se usan en el presente documento por sí mismos o conjuntamente con otro término o términos, “sujeto(s)” y “paciente(s)” se refieren a mamíferos, que incluye seres humanos.

20 Como se usa en el presente documento por sí mismo o conjuntamente con otro término o términos, “sustituido” indica que un átomo de hidrógeno sobre una molécula se ha sustituido con un átomo o grupo de átomos diferentes y el átomo o grupo de átomos que sustituye el átomo de hidrógeno es un “sustituyente”. Debe entenderse que los términos “sustituyente”, “sustituyentes”, “resto”, “restos”, “grupo” o “grupos” se refieren a sustituyente(s) cuando se usan conjuntamente con la frase “...opcionalmente sustituido con entre uno y cuatro..”, a menos que se especifique de otro modo.

25 Como se usa en el presente documento, ejemplos representativos de sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, hidrógeno (puede indicarse como H), halógeno (puede indicarse como halo), alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₄), ácido carboxílico (puede indicarse como COOH), formilo, acilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), hidroxilo (puede indicarse como OH), aminoalquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), nitro (puede indicarse como NO₂), ciano (puede indicarse como CN), amino (puede indicarse como NH₂), mono- o di-
30 alquil (C₁-C₆)amino (puede indicarse como NHR¹, NR¹R² o N(R¹)₂), oxo (puede indicarse como >=O o carbonilo), arilo (C₆-C₁₀), alquil (C₁-C₆)arilo (C₆-C₁₀), ariloxi (C₆-C₁₀), alcoxi (C₁-C₆)arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₅-C₉), heteroariloxi (C₅-C₉), alquil (C₁-C₆)heteroarilo (C₅-C₉), alcoxi (C₁-C₆)heteroarilo (C₅-C₉), alcoxi (C₁-C₆)carbonilo (puede indicarse como COOR, OCOR o CO₂R), cicloalquilo (C₃-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀), cicloalquil (C₃-C₁₀)alcoxi (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉), heterocicloalquilo (C₂-C₉), alquil (C₁-C₆)heterocicloalquilo (C₂-C₉), alcoxiheterocicloalquilo (C₂-C₉), alquil (C₁-C₆)alcoxycarbonilo (C₁-C_{6a}) (puede indicarse como RCOOR, ROCOR o RCO₂R), alquil (C₁-C₆)sulfínilo, alquil (C₁-C₆)sulfonilo, mono- y di-alquil (C₁-C₆)aminocarbonilo (pueden indicarse como NH₂CO, NHCO, NR¹CO, N(R¹)₂CO), aciltio (C₁-C₆) y aciloxi (C₁-C₆).

40 Como se usa en el presente documento, “tratar”, “tratado” y “tratamiento”, si se usan solos o conjuntamente con otro término o términos, incluyen usos preventivos (por ejemplo, profilácticos), meliorativos, paliativos y curativos y resultados, o cualquier combinación de los mismos. Debe entenderse que los términos “prevenir” y “preventivo” y “profiláctico” no son absolutos, sino que se refieren a usos y resultados en los que la administración de un compuesto o composición disminuye la probabilidad o gravedad de una afección, síntoma o estado de enfermedad, y/o retrasa la aparición de una afección, síntoma o estado de enfermedad durante un periodo de tiempo.

45 Como se usa en el presente documento, los términos “terapéutico” y “cantidades terapéuticamente eficaces”, si se usan solos o conjuntamente con otro término o términos, indican una cantidad de un compuesto, composición o medicamento que (a) trata o previene una enfermedad, afección o trastorno particular; (b) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de una enfermedad, afección o trastorno particular; (c) previene o retrasa la aparición de uno o más síntomas de una enfermedad, afección o trastorno particular descrito en el presente documento. Debe entenderse que los términos “terapéutico” y “terapéuticamente eficaz” engloban uno cualquiera de los efectos (a)-(c) anteriormente mencionados, tanto solos como en combinación con cualquiera de los otros (a)-(c).

55 Como se usa en el presente documento, un “agente terapéuticamente activo”, si se usa solo o conjuntamente con otro término o términos, se refiere a cualquier compuesto, es decir, un fármaco, que se ha encontrado que es útil en el tratamiento de una enfermedad o trastorno y no se describe por la fórmula I.

60 Los compuestos (incluyendo productos finales y productos intermedios) descritos en el presente documento pueden aislarse y usarse por sí mismos o pueden aislarse en forma de una sal. Debe entenderse que los términos “sal(es)” y “forma(s) de sal” usados por sí mismos o conjuntamente con otro término o términos engloban todas las sales inorgánicas y orgánicas, que incluyen sales industrialmente aceptables, como se definen en el presente documento, y sales farmacéuticamente aceptables, como se definen en el presente documento, a menos que se especifique de otro modo. Como se usa en el presente documento, sales industrialmente aceptables son sales que son generalmente adecuadas para la fabricación y/o el procesamiento (incluyendo purificación), además de para el transporte y almacenamiento, pero pueden no ser sales que normalmente se administran para uso clínico o
65

terapéutico. Las sales industrialmente aceptables pueden prepararse a escala de laboratorio, es decir, multi-gramo o más pequeñas, o a una escala mayor, es decir, hasta y que incluye un kilogramo o más. Sales farmacéuticamente aceptables, como se usa en el presente documento, son sales que son generalmente químicamente y/o físicamente compatibles con los otros componentes que comprenden una formulación, y/o son generalmente fisiológicamente compatibles con el receptor de la misma. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a escala de laboratorio, es decir, multi-gramo o más pequeña, o a mayor escala, es decir, hasta y que incluye un kilogramo o más. Debe entenderse que las sales farmacéuticamente aceptables no se limitan a sales que normalmente se administran o han sido autorizadas (por una autoridad reguladora tal como la FDA) para uso clínico o terapéutico en seres humanos. Un médico con conocimientos básicos apreciará fácilmente que algunas sales son tanto industrialmente aceptables, además de sales farmacéuticamente aceptables. Debe entenderse que todas aquellas sales, que incluyen formas de sales mixtas, están dentro del alcance de la solicitud.

En general, las sales de la presente solicitud pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y/o purificación de un compuesto (incluyendo productos intermedios), o haciendo reaccionar por separado el compuesto (o producto intermedio) con un ácido o base orgánico o inorgánico adecuado (según convenga) y aislando la sal así formada. El grado de ionización en la sal puede variar de completamente ionizada a casi no ionizada. En la práctica, las diversas sales pueden precipitarse (con o sin la adición de uno o más co-disolventes y/o antidisolventes) y recogerse por filtración o las sales pueden recuperarse mediante evaporación de disolvente(s). Las sales de la presente solicitud también pueden formarse mediante un "cambio de sal" o reacción de intercambio iónico/desplazamiento doble, es decir, reacción en la que un ión se sustituye (completamente o en parte) con otro ión que tiene la misma carga. Un experto en la materia apreciará que las sales pueden prepararse y/o aislarse usando un único procedimiento o una combinación de procedimientos.

Sales representativas incluyen, pero no se limitan a, acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y similares. Otros ejemplos de sales representativas incluyen cationes de metales alcalinos o alcalinotérreos tales como sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares, además de cationes de amonio, amonio cuaternario y amina no tóxicos que incluyen, pero no se limitan a, amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, lisina, arginina, benzatrina, colina, trometamina, diolamina, glicina, meglumina, olamina y similares.

Ciertos compuestos de fórmula I pueden tener dos o más centros asimétricos y, por tanto, pueden existir en varias configuraciones estereoisoméricas. Por consiguiente, tales compuestos pueden sintetizarse y/o aislarse como mezclas de enantiómeros y/o como enantiómeros (puros) individuales, además de diaestereómeros y mezclas de diferentes diaestereómeros. Debe entenderse que la presente solicitud incluye todos aquellos enantiómeros y diaestereómeros y mezclas de los mismos en todas las relaciones.

En la práctica, puede lograrse la resolución y aislamiento de enantiómeros puros usando procedimientos conocidos para aquellos expertos en la materia, por ejemplo, por formación de sales diaestereoisoméricas que pueden separarse, por ejemplo, por cristalización; formación de derivados diaestereoisoméricos o complejos que pueden separarse, por ejemplo, por cristalización, cromatografía gas-líquido o de líquidos; reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico de enantiómero, por ejemplo, esterificación enzimática; o cromatografía gas-líquido o de líquidos en un entorno quiral, por ejemplo, sobre un soporte quiral con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. Se apreciará que si el estereoisómero deseado se convierte en otra entidad química por uno de los procedimientos de separación descritos anteriormente, se requiere otra etapa para liberar la forma enantiomérica deseada. Alternativamente, los estereoisómeros específicos pueden sintetizarse usando un material de partida ópticamente activo, por síntesis asimétrica usando reactivos ópticamente activos, sustratos, catalizadores o disolventes, o convirtiendo un estereoisómero en el otro por transformación o inversión asimétrica.

Para aquellos compuestos de fórmula I que contienen uno o más centros estereogénicos adicionales, aquellos expertos en la materia apreciarán que todos los diaestereoisómeros y mezclas de diaestereoisómeros en cualquier cantidad de los compuestos ilustrados y tratados en el presente documento están dentro del alcance de la presente solicitud. Los compuestos de fórmula I que existen como diaestereoisómeros pueden aislarse mediante procedimientos conocidos para aquellos expertos en la materia, por ejemplo, por cristalización, cromatografía gas-líquido o de líquidos. Alternativamente, los productos intermedios en el transcurso de una síntesis que existen como mezclas racémicas pueden someterse a resolución mediante procedimientos conocidos para aquellos expertos en la materia, por ejemplo, por formación de sales diaestereoisoméricas que pueden separarse, por ejemplo, por cristalización; formación de derivados o complejos diaestereoisoméricos que pueden separarse, por ejemplo, por cristalización, cromatografía gas-líquido o de líquidos; reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico de enantiómero, por ejemplo, esterificación enzimática; o cromatografía gas-líquido o de líquidos en un entorno quiral, por ejemplo, sobre un soporte quiral con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. Se apreciará que si el estereoisómero deseado se convierte en otra entidad química por uno de los procedimientos de separación descritos anteriormente, se requiere otra etapa para liberar la forma enantiomérica deseada. Alternativamente, pueden sintetizarse estereoisómeros específicos por síntesis asimétrica usando

reactivos ópticamente activos, sustratos, catalizadores o disolventes, o convirtiendo un estereoisómero en el otro por transformación o inversión asimétrica.

5 Los compuestos de la solicitud pueden administrarse como profármacos. El término "profármaco" se refiere a un compuesto que se transforma *in vivo* dando un compuesto de fórmula I. La transformación *in vivo* puede producirse por diversos mecanismos, tales como hidrólisis, en la sangre u otros fluidos biológicos.

10 Un profármaco de un compuesto de fórmula I puede formarse de un modo convencional con uno o más grupos funcionales en el compuesto, tal como un grupo amino, hidroxilo o carboxilo. Por ejemplo, si un compuesto de fórmula I contiene un grupo funcional de ácido carboxílico, un profármaco puede comprender: (1) un éster formado por la sustitución de un hidrógeno del grupo ácido con un grupo tal como alquilo (C₁-C₆) o arilo (C₆-C₁₀); (2) un éster activado formado por la sustitución del hidrógeno del grupo ácido con grupos tales como -(CR₂)COOR' en la que CR₂ es un espaciador y R puede ser grupos tales como H o metilo y R' puede ser grupos tales como alquilo (C₁-C₆) o arilo (C₆-C₁₀); y/o (3) un carbonato formado por la sustitución del hidrógeno del ácido con grupos tales como CHROCOOR' en la que R puede ser grupos tales como H o metilo y R' puede ser grupos tales como alquilo (C₁-C₆) o arilo (C₆-C₁₀). Similarmente, si un compuesto de fórmula I contiene un grupo funcional alcohol, puede formarse un profármaco mediante la sustitución del hidrógeno del alcohol con grupos tales como alcanoiloxi (C₁-C₆)metilo o alcanoiloxi (C₁-C₆)arilo o formando un éster mediante condensación con, por ejemplo, un aminoácido. Si un compuesto de fórmula I contiene un grupo amino primario o secundario, un profármaco puede comprender, por ejemplo, una amida formada por la sustitución de uno o ambos de los hidrógenos del grupo amino con alcanoil (C₁-C₁₀) o aroilo (C₆-C₁₀). Otros profármacos de aminas son muy conocidos para aquellos expertos en la materia. Alternativamente, ciertos compuestos de fórmula I pueden actuar por sí mismos de profármacos de otros compuestos de fórmula I.

25 Discusiones referentes a profármacos y su uso pueden encontrarse en, por ejemplo, "Prodrugs as Novel Delivery Systems", T. Higuchi y W. Stella, vol. 14 de ACS Symposium Series, y Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association). Otros ejemplos de grupos de sustitución pueden encontrarse en las referencias anteriormente mencionadas.

30 La presente solicitud también se refiere a todos los compuestos isotópicamente marcados de fórmula I. Como se usa en el presente documento, el término "compuesto isotópicamente marcado" se refiere a un compuesto que ha sido preparado de forma que al menos un átomo se ha sustituido con un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente.

35 Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de fórmula I incluyen isótopos de: hidrógeno, tales como ²H y ³H; carbono, tales como ¹¹C, ¹³C y ¹⁴C; cloruro, tales como ³⁶Cl; flúor, tal como ¹⁸F; yodo, tales como ¹²³I y ¹²⁵I; nitrógeno, tales como ¹³N y ¹⁵N; oxígeno, tales como ¹⁵O, ¹⁷O y ¹⁸O; fósforo, tales como ³²P; y azufre, tales como ³⁵S. Debe entenderse que un compuesto de fórmula (I) puede incluir isótopos de más de un elemento. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) puede incluir isótopos de tanto hidrógeno como carbono.

40 Ciertos compuestos isotópicamente marcados de fórmula I tales como, por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, pueden ser útiles en estudios de distribución en tejido de fármaco y/o sustrato o de diagnóstico. En particular, isótopos radiactivos tales como tritio, es decir, ³H, y carbono 14, es decir, ¹⁴C, son particularmente útiles para estos fines en vista de su facilidad de incorporación y fáciles medios de detección.

45 Otros compuestos isotópicamente marcados de fórmula I tales como, por ejemplo, aquellos que incorporan deuterio, es decir, ²H, pueden tener ciertas ventajas terapéuticas con respecto a los compuestos no marcados de fórmula (I). En ciertas circunstancias, los compuestos marcados con deuterio puede presentar mayor estabilidad metabólica, elevada semivida *in vivo* y/o reducidos requisitos de dosificación en comparación con la versión no marcada del compuesto.

50 La incorporación de otros isótopos, tales como ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O y ¹³N, puede ser útil en estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de receptores del sustrato.

55 Un experto habitual en la materia apreciará fácilmente ventajas y aplicaciones adicionales de compuestos isotópicamente marcados de fórmula I que están dentro del alcance de la presente divulgación.

60 Los compuestos isotópicamente marcados de fórmula I pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas para aquellos expertos en la materia o mediante procedimientos análogos a aquellos descritos en los ejemplos y preparaciones adjuntas usando reactivos isotópicamente marcados apropiados en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

Preparaciones y ejemplos

65 En general, los compuestos de fórmula I pueden prepararse mediante los procedimientos descritos en preparaciones, esquemas y secciones experimentales de la presente solicitud y/o por procedimientos adicionales o

alternativos y procedimientos conocidos en las ciencias químicas en combinación con el conocimiento del médico habitual. Debe entenderse que los procedimientos expuestos en las siguientes descripciones, esquemas de reacción, preparaciones y secciones experimentales están previstos para fines ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes del alcance de la divulgación.

Pueden usarse reactivos, productos intermedios, materiales de partida, rutas de síntesis y procedimientos alternativos o adaptados en la práctica, particularmente en vista del alcance de la presente divulgación en combinación con el conocimiento de un experto habitual en la materia. Tales alternativas y modificaciones deben entenderse como que están dentro del espíritu y alcance de la presente solicitud y las reivindicaciones.

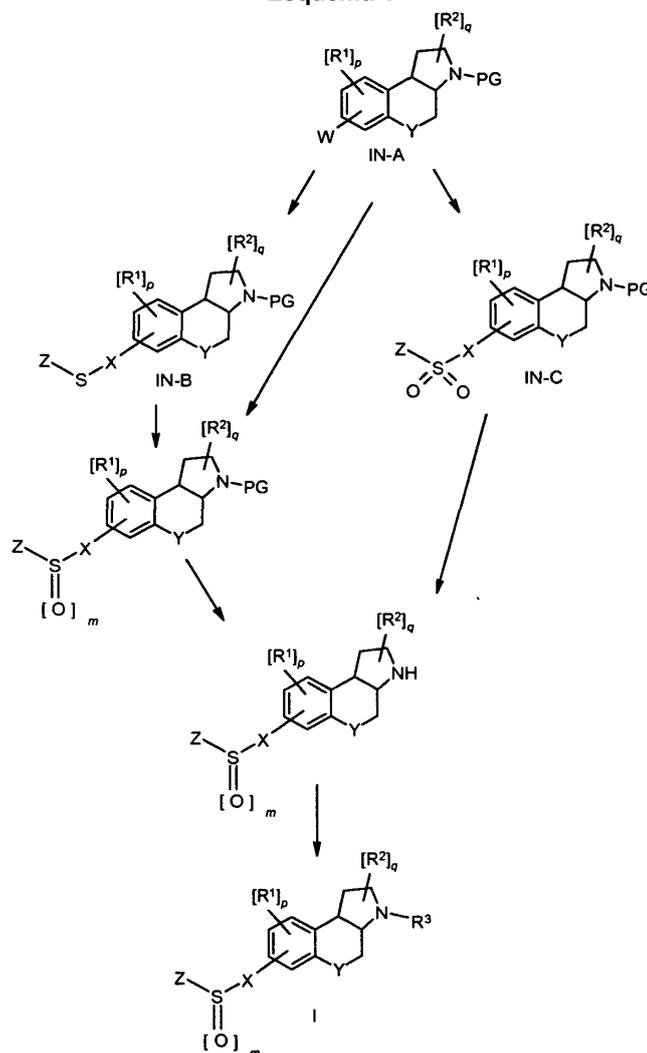
A menos que se indique lo contrario, debe entenderse que las variables que aparecen o se citan en los esquemas, y/o preparaciones se definen como antes o como se definen en las reivindicaciones.

Aunque realizaciones específicas y/o compuestos individuales se describirán con referencia a esquemas, preparaciones y/o ejemplos particulares, debe entenderse que estas realizaciones y/o compuestos son ilustrativos de un pequeño número (es decir, un subconjunto) de las descripciones, géneros, subgéneros, fórmulas, especies, realizaciones y compuestos más generales que se encuentran dentro del alcance y espíritu de la presente solicitud. Por consiguiente, estas realizaciones específicas y/o compuestos no deben interpretarse de ningún modo como limitantes del alcance de la divulgación.

Síntesis general

Los siguientes esquemas representan rutas generalizadas que pueden usarse para preparar los compuestos descritos en el presente documento. Las preparaciones (P01 a P08) describen secuencias de reacción particulares que pueden usarse para preparar diversos productos intermedios. Los ejemplos proporcionan detalle adicional referente a la síntesis de varios productos intermedios y compuestos de fórmula I.

Esquema 1



Como se muestra en el Esquema I, pueden prepararse compuestos de fórmula I a partir de un compuesto tricíclico apropiadamente sustituido IN-A en la que W representa un halógeno, por ejemplo, cloruro, bromuro o yoduro, y PG indica un grupo protector. Este producto intermedio puede acoplarse con un tiol deseado (Z-SH) usando condiciones de reacción tipo Ullmann proporcionando el tioéter correspondiente, IN-B. El acoplamiento de Ullmann puede 5 afectarse usando cualquier número de procedimientos y condiciones conocidas en la técnica. Por ejemplo, la reacción puede realizarse usando una cantidad catalítica de CuI (yoduro de cobre), en presencia de neocuproína (2,9-dimetil-1,10-fenantrolina) o etilenglicol, y una base, tal como *tert*-butóxido de sodio (NaOtBu), en un disolvente apropiado, tal como *N,N*-dimetilformamida (DMF) o tolueno, a temperaturas elevadas, tales como entre aproximadamente 70 - 100 °C. Alternativamente, el haluro tricíclico puede convertirse en un tioéter de trialquilsililo 10 usando un trialquilsililtiol, tal como triisopropilsililtiol (TIPS-SH) en presencia de un catalizador de paladio tal como, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (Pd(PPh₃)₄) y una base adecuada tal como hexametildisilazida de litio (LHMDS) en un disolvente tal como dioxano a temperaturas elevadas. El tratamiento del trialquilsililtioéter con un Z-Hal deseado en la que Hal indica un haluro tal como yoduro, en presencia de CuI y fluoruro de cesio (CsF) en un disolvente apropiado tal como DMF, proporciona el tioéter tricíclico, IN-B.

La oxidación de IN-B con ácido meta-cloroperoxibenzoico (mCPBA) u Oxone[®] en un disolvente apropiado, tal como cloruro de metileno (DCM) o tetrahidrofurano (THF), proporciona el compuesto de sulfínico/sulfonilo correspondiente, es decir, en el que m es 1 ó 2. La oxidación de IN-B con bencenosulfonil-3-feniloxaziridina (reactivo de Davis) 20 proporciona el compuesto de sulfínico correspondiente, es decir, en la que m es 1.

Alternativamente, IN-A puede convertirse en la sulfona directamente usando un ácido sulfínico deseado.

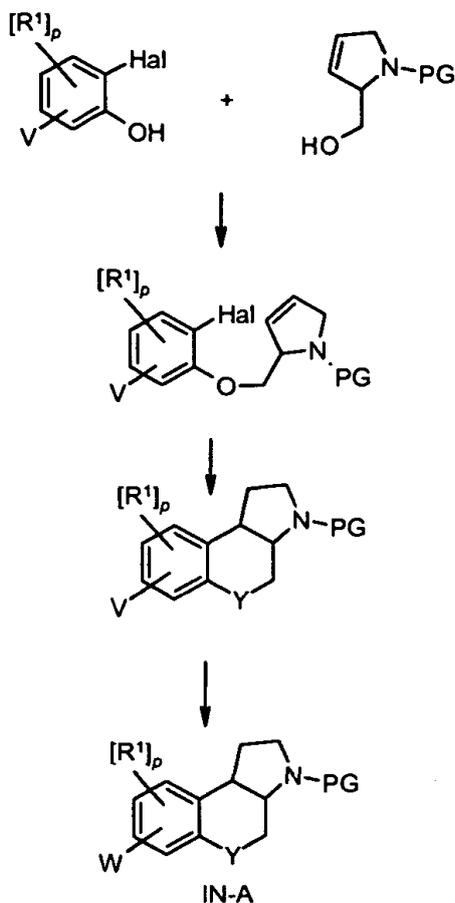
Para compuestos en los que W representa OH o NH₂, puede accederse a las sulfonas correspondientes, IN-C, es decir, en la que X es -O- o -NH-, mediante reacción con el cloruro de sulfonilo deseado, Z-SO₂Cl (no mostrado), en 25 presencia de una base apropiada, tal como carbonato de cesio (Cs₂CO₃) o DIEA en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo (MeCN o AcCN) o DMF, respectivamente. En la práctica, estas reacciones pueden realizarse a temperaturas elevadas.

Para compuestos en los que W representa SO₂Cl, la reacción con un alcohol deseado, Z-OH (no mostrado) o una amina deseada, R⁸R⁹N (no mostrada) proporciona la sulfona correspondiente, IN-C. En la práctica, estas reacciones 30 se realizan en presencia de una base, tal como DIEA, en un disolvente adecuado tal como DCM o DMF.

La escisión del grupo protector (PG) puede afectarse usando procedimientos convencionales muy conocidos en la técnica.

La introducción de R³ puede llevarse a cabo usando cualquier número de procedimientos convencionales. Por ejemplo, pueden introducirse diversos grupos R³ mediante N-alquilación usando un haluro deseado, R³-Hal (no 40 mostrado), en la que Hal representa bromo o yodo en presencia de una base adecuada tal como *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA) en un disolvente apropiado tal como DMF. En la práctica, esta reacción puede realizarse a temperaturas elevadas. Otros grupos R³ pueden añadirse mediante aminación reductora con aldehídos deseados o cetona, acilación con carboxamidas deseadas, etc.

PROCEDIMIENTO A



40 Pueden prepararse diversos productos intermedios de fórmula IN-A como se muestra en el Procedimiento A. El acoplamiento de un haloarilo apropiadamente sustituido, en el que V es un grupo metoxi y Hal representa tanto bromo como yodo, con pirrol-2-ilmetanol protegido en N usando condiciones de Mitsunobu proporciona el éter de haloarilo correspondiente. Normalmente, esta reacción de acoplamiento avanza en presencia de DEAD (azodicarboxilato de dietilo) y trifenílfosfina (P(Ph)₃), en un disolvente adecuado tal como THF. En la práctica, esta reacción puede realizarse a temperatura ambiente o por debajo.

45 Los éteres de haloarilo resultantes pueden ciclarse usando hidruro de tributilestaño (Bu₃SnH) en presencia de AIBN (2,2'-azobis(isobutironitrilo)) en un disolvente adecuado, tal como tolueno. En la práctica, esta reacción puede realizarse a temperaturas elevadas y conduce exclusivamente a la configuración en cis en la unión del anillo. Otras condiciones para afectar esta transformación se conocen en la técnica. Véase, por ejemplo, Tetrahedron Letters, 2001, 42, 6499-6502.

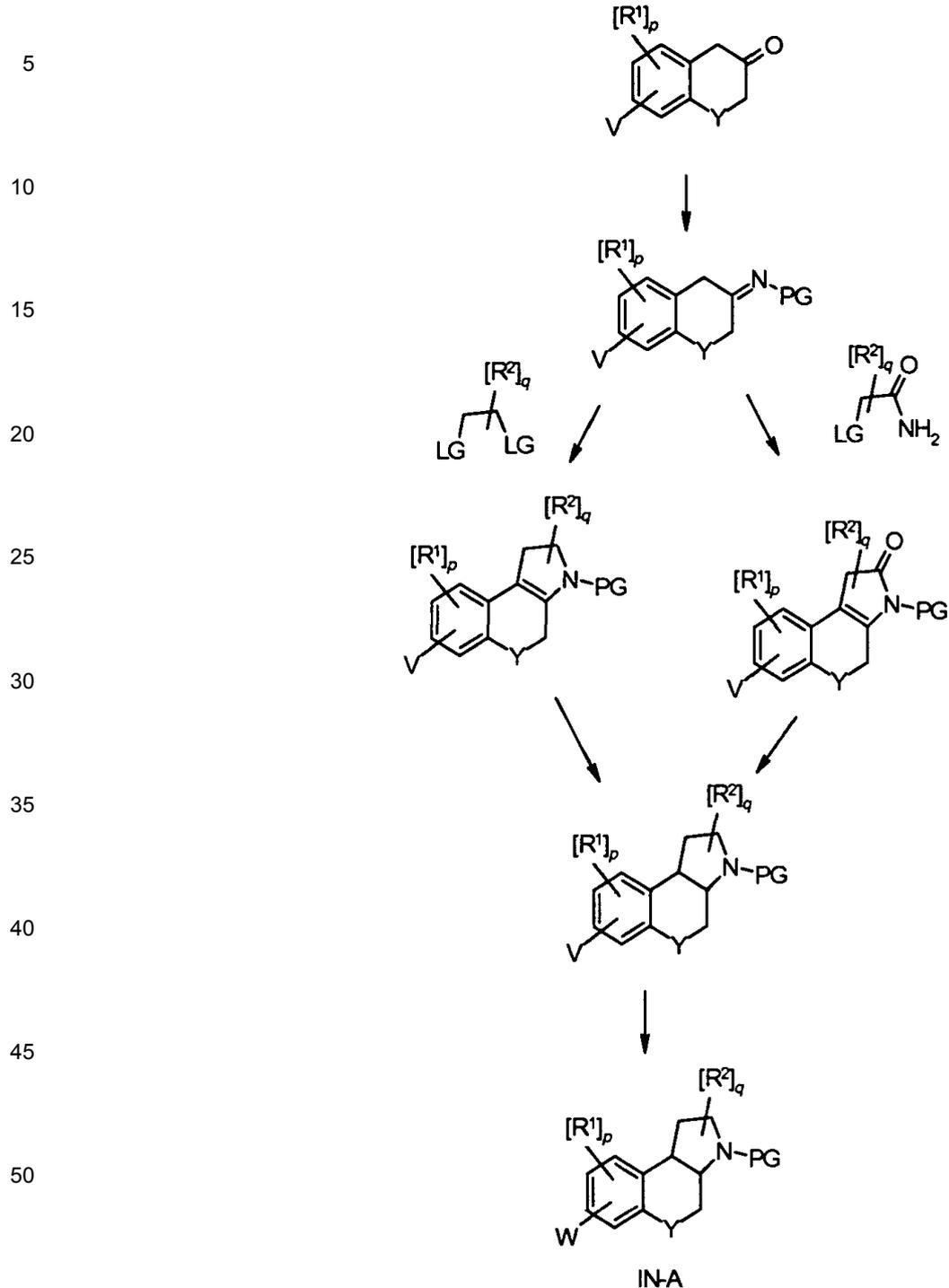
50 El aducto tricíclico, en el que V es metoxi, V puede convertirse en cualquier número de grupos funcionales usando procedimientos convencionales conocidos en la técnica. Por ejemplo, el tratamiento con tribromuro de boro (BBr₃) proporciona compuestos en los que W es un hidróxido (-OH) que puede a su vez convertirse en diversas aminas, o un triflato. El triflato puede a su vez convertirse en un haluro tal como yoduro o bromo.

55 También pueden usarse procedimientos convencionales conocidos en la técnica para introducir diversos grupos funcionales en aductos tricíclicos en los que V es H. Por ejemplo, V puede convertirse en el haluro correspondiente usando procedimientos conocidos en la técnica, o convertirse en un grupo nitro (NO₂). El compuesto de nitro puede reducirse a la amina correspondiente usando procedimientos de reducción convencionales conocidos en la técnica.

60

65

PROCEDIMIENTO B



Puede accederse a otros productos intermedios de fórmula IN-A como se muestra en el Procedimiento B usando procedimientos y condiciones conocidas en la técnica. Véanse, por ejemplo, los documentos WO 96/31512, WO 97/47602 y US 2006-080752.

Otros productos intermedios y derivados útiles no específicamente descritos en el presente documento pueden prepararse generalmente a partir de materiales apropiadamente sustituidos usando transformaciones y/o secuencias de reacción conocidas en la técnica en combinación con el conocimiento de un experto en la materia. Tales procedimientos y métodos se describen en libros de referencia tales como, por ejemplo, Compendium of Organic Synthetic Methods, vol. I-VI (Wiley-Interscience) y en cualquier parte en la bibliografía química.

Un experto en la materia apreciará que en algunos casos pueden requerirse grupos protectores durante una

secuencia de reacción multi-etapa o de una sola etapa. En la práctica, se usa un grupo protector para enmascarar o bloquear un sitio/grupo funcional particular en la preparación para una transformación química en un sitio/grupo funcional diferente en una molécula. Después de completarse una diana o transformación particular o en alguna etapa específica después en una ruta de síntesis, el grupo protector puede eliminarse usando procedimientos bien conocidos para aquellos expertos habituales en la materia. La introducción, uso y eliminación de grupos protectores se describe minuciosamente en *Protective Groups in Organic Synthesis* (3ª ed., John Wiley & Sons, 1999).

Composiciones

Los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos pueden administrarse como materiales cristalinos o amorfos, y pueden administrarse solos o en combinación con uno o más de los otros compuestos descritos en el presente documento. Además, los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos pueden administrarse en combinación con uno o varios de otros agentes terapéuticamente activos. Generalmente, el (los) compuesto(s) se administrarán como una formulación, es decir, composición farmacéutica, en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier componente en la formulación distinto del (de los) compuesto(s) de fórmula I y cualquier agente terapéuticamente activo adicional como se ha descrito anteriormente que puede estar presente. Por consiguiente, excipiente se refiere a e incluye componentes tales como, por ejemplo: soportes, vehículos, disolventes, adyuvantes, lubricantes, tensioactivos, aglutinantes, tampones, diluyentes, aromatizantes, agentes colorantes/tintes, disgregantes, emulsionantes, agentes de suspensión, plastificantes, solubilizantes, cargas, agentes de carga y similares. La elección del (de los) excipiente(s) dependerá en gran medida de factores tales como: el modo particular de administración, el efecto del (de los) excipiente(s) sobre la solubilidad, estabilidad y perfil de liberación, y la naturaleza de la forma de dosificación. Un experto en la materia apreciará fácilmente que esta lista de factores no es exhaustiva. El (Los) compuesto(s) de fórmula general I y cualquier agente terapéuticamente activo adicional (si está presente) pueden denominarse generalmente el (los) principio(s) activo(s) en una formulación o composición farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración de compuestos de fórmula I y procedimientos para su preparación serán rápidamente evidentes para aquellos expertos en la materia. Tales composiciones y procedimientos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 19ª edición (Mack Publishing Company, 1995).

La composición farmacéutica puede, por ejemplo, estar en una forma adecuada para administración por vía oral como un comprimido, cápsula (rellena dura o blanda), píldora, polvo, formulaciones de liberación sostenida o inmediata, disolución, suspensión; para inyección parenteral como una disolución, suspensión o emulsión estéril; o para administración tópica como una pomada o crema. Formas de dosificación adicionales no específicamente mencionadas en el presente documento serían fácilmente apreciadas por un experto habitual en la materia como que están dentro del alcance de la presente solicitud.

Las cantidades relativas del (de los) principio(s) activo(s) y el (los) excipiente(s) en una formulación o composición farmacéutica variarán, dependiendo de la identidad, tamaño y condición del sujeto tratado y dependiendo adicionalmente de la vía por la que la composición va a administrarse. A modo de ejemplo, la composición puede comprender entre el 0,1 % y el 100 % (peso/peso) de principio activo.

Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de fórmula I puede prepararse, envasarse, distribuirse o comercializarse a granel, como una dosis unitaria única, o como una pluralidad de dosis unitarias únicas. Como se usa en el presente documento, una "dosis unitaria" es una cantidad discreta de una composición farmacéutica que comprende una cantidad predeterminada del (de los) principio(s) activo(s). La cantidad del (de los) principio(s) activo(s) es generalmente igual a la dosificación del (de los) principio(s) activo(s) que se administraría a un sujeto o una fracción conveniente de una dosificación tal como, por ejemplo, la mitad o un tercio de una dosificación tal.

Dosificación

Las pautas de dosificación pueden ajustarse proporcionando la respuesta deseada óptima. Por ejemplo, puede administrarse un único bolo, pueden administrarse varias dosis divididas con el tiempo o la dosis puede reducirse o aumentarse proporcionalmente como se indica por las exigencias de la situación terapéutica. Es especialmente ventajoso formular composiciones farmacéuticas en una forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y uniformidad del tratamiento/efecto terapéutico. Como se usa en el presente documento, "forma de dosificación unitaria" o "dosis unitaria", por sí misma o en combinación con otro término o términos, se refieren a la(s) cantidad(es) físicamente discreta(s) de medicación, es decir, el (los) principio(s) activo(s) en una formulación farmacéutica, adecuada para una administración de una vez al paciente o sujeto que va a tratarse; conteniendo cada dosis unitaria una cantidad predeterminada de compuesto(s) activo(s) calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. La composición más específica de las formas de dosificación unitaria que comprenden compuestos de fórmula I viene impuesta por y es directamente dependiente de varias variables, tales como, por ejemplo: (a) las características únicas del agente quimioterapéutico y el efecto

terapéutico o profiláctico particular que va a lograrse, y (b) las limitaciones inherentes en la materia de combinar un compuesto activo tal para el tratamiento de sensibilidad en individuos.

Así, el experto apreciaría, basándose en la divulgación proporcionada en el presente documento, que la dosis y pauta de dosificación se ajusta según procedimientos muy conocidos en las ciencias terapéuticas. Es decir, la máxima dosis tolerable puede establecerse fácilmente, y la cantidad eficaz que proporciona un beneficio terapéutico detectable a un paciente también puede determinarse, ya que puede los requisitos temporales para administrar cada agente proporcionando un beneficio terapéutico detectable al paciente. Por consiguiente, aunque ciertas dosis y pautas de administración se ejemplifican en el presente documento, estos ejemplos no limitan de ninguna forma la dosis y pauta de administración que puede proporcionarse a un paciente en la práctica de la presente invención.

Debe observarse que las dosificaciones y pautas de dosificación pueden variar con el tipo y gravedad de la afección que va a aliviarse, y pueden incluir la administración de dosis únicas o múltiples, es decir, QD (una vez al día), BID (dos veces al día), etc., durante un periodo de tiempo particular (días u horas). Debe entenderse adicionalmente que para cualquier sujeto o paciente particular puede necesitarse ajustar las pautas de dosificación específicas con el tiempo según la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones farmacéuticas. Por ejemplo, las dosis pueden ajustarse basándose en parámetros farmacocinéticos o farmacodinámicos, que pueden incluir efectos clínicos tales como efectos tóxicos y/o valores de laboratorio. Así, la presente solicitud engloba el aumento intra-individual de dosis como se ha determinado por el experto. Procedimientos y procesos para determinar la(s) dosificación (dosificaciones) apropiada(s) y pauta(s) de dosificación son muy conocidos en la ciencia relevante y se determinarían fácilmente por el experto. Como tal, un experto habitual apreciaría y reconocería fácilmente que los intervalos de dosificación expuestos en el presente documento son a modo de ejemplo solo y no pretenden limitar el alcance o la práctica de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento.

Utilidad

La presente solicitud se refiere a nuevos compuestos con afinidad por el receptor 5-HT₆, es decir, ligandos de 5-HT₆, que pueden ser útiles como principios activos en preparaciones farmacéuticas para el tratamiento de ciertas afecciones, trastornos o enfermedades relacionadas con el sistema nervioso central (SNC) tales como trastornos de la memoria, ansiedad, epilepsia, migraña, ataques de pánico, depresión, trastorno bipolar, trastornos obsesivos-compulsivos, trastornos de la cognición/cognitivos, deterioro cognitivo leve (DCL), demencia senil, psicosis, esquizofrenia, ADHD/ADD; o para el tratamiento de dolor que incluye dolor neuropático y dolor crónico; traumatismo craneoencefálico o lesión; o para el tratamiento de afecciones, trastornos o enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ELA) o esclerosis múltiple; o para el tratamiento de afecciones, trastornos o enfermedades relacionadas con la adicción o abstinencia de sustancias tales como narcóticos, etanol, nicotina y/o benzodiazepinas; trastornos del sueño/de la vigilia; o para el tratamiento de afecciones, trastornos o enfermedades gastrointestinales (GI) tales como síndrome del intestino irritable (SII), trastorno funcional del intestino; o para el tratamiento de afecciones, trastornos o enfermedades relacionadas con comportamientos de la alimentación o consumo de alimentos tales como anorexia, caquexia y obesidad.

Estos compuestos también pueden ser útiles para la mejora de la cognición (potenciamiento cognitivo) y/o mejora de la memoria en sujetos por lo demás sanos.

Debido a su localización única en el sistema nervioso central, el receptor 5-HT₆ es una diana atractiva para el desarrollo de posibles tratamientos para una variedad de afecciones, trastornos o enfermedades relacionadas con el SNC. Una visión general exhaustiva de la distribución y características del receptor 5-HT₆ puede encontrarse en Current Drug Targets -CNS & Neurological Disorders, 2004, 3, 59-79.

Hay un cuerpo de evidencia cada vez mayor que sugiere que los compuestos con afinidad por el receptor 5-HT₆, en particular antagonistas del receptor 5-HT₆, tienen posibles aplicaciones terapéuticas en el tratamiento de enfermedades cognitivas, deterioro cognitivo leve (DCL), enfermedades neurodegenerativas, esquizofrenia, ansiedad y depresión. Véanse, por ejemplo, Curr Top Med Chem, 2008, 8, 1035-48 (antagonistas del receptor 5-HT₆ y enfermedad de Alzheimer); Curr Opin Drug Discov Devel, 2008, 11, 642-54 (antagonistas del receptor 5-HT₆ y trastornos cognitivos); Neuropsychobiology, 2001, 43, 113-116 (polimorfismo del receptor de serotonina 6 y esquizofrenia); Am. J. Med. Genet., 2000, 96, 217-221 (gen del receptor 5-HT₆ en trastorno afectivo bipolar); Neuropharmacology, 2007, 52, 1274-83 (antagonista de 5-HT₆ SB-399885 y modelos animales de ansiedad y depresión); Pharmacology, Biochemistry, and Behavior, 2005, 81, 673-82 (antagonistas del receptor 5-HT₆ SB-357134 y SB-399885 y mejora en la formación de la memoria); Pharmacol. Ther., 2005, 108, 320-333 (receptores 5-HT₆ y potenciamiento cognitivo); Neurotherapeutics, 2008, 5, 458-469 (antagonistas del receptor 5-HT₆ como agentes de potenciamiento cognitivo para enfermedad de Alzheimer); Expert Opin. Invest. Drugs, 2002, 11, 457-467 (antagonistas de serotonina y trastornos depresivos).

La serotonina también es conocida por influir en el sueño, el estado de vigilia y los ritmos circadianos; sin embargo, los subtipos de los receptores 5-HT específicos implicados y sus funciones respectivas están todavía en

investigación. Los receptores 5-HT₆ están asociados con el hipotálamo, el tálamo y el cuerpo estriado en el cerebro. Estas regiones son conocidas por ser importantes en la regulación del sueño y el estado de vigilia y datos recientes en ratas parecen confirmar que los receptores 5-HT₆ pueden participar en la regulación del sueño-despertar. Sleep, 2008, 31, 34-44. En este estudio, ratas tratadas con RO 4368554, un antagonista del receptor 5-HT₆, experimentaron un aumento en el sueño no REM (movimiento no rápido del ojo o NREM) en comparación con un grupo de control sin tratar. Esta observación indica una posible conexión entre el receptor 5-HT₆ y la calidad del sueño y/o consolidación del sueño (es decir, la capacidad para mantener el sueño continuamente con interrupción mínima), que a su vez sugiere un posible uso de antagonistas del receptor 5-HT₆ en el tratamiento mantenimiento del sueño/insomnio, es decir, la incapacidad para mantener el sueño durante toda la noche.

La asociación del receptor 5-HT₆ y/o su ARNm en otras áreas del cerebro, tales como la corteza, amígdalas, tálamo, sustancia gris periacueductal, médula espinal y ganglios de la raíz dorsal, implica una posible participación del receptor 5-HT₆ en el dolor y la modulación del comportamiento nociceptivo. La función funcional del receptor 5-HT₆ en la nocicepción se ha demostrado recientemente en ratas. Véase European J. Pharmacol., 2007, 569, 59-63. En este estudio, SB-271046, un antagonista de 5-HT₆, pareció tener un efecto antinociceptivo de vida corta en un modelo de rata de dolor persistente tónico. Los datos sugieren que los receptores 5-HT₆ pueden modular los sustratos neurales que participan en el procesamiento nociceptivo.

El receptor 5-HT₆ también ha generado un gran interés a propósito del tratamiento de afecciones o trastornos relacionados con la ingesta de alimentos o la alimentación. Por ejemplo, se encontró que la administración crónica de oligonucleótidos antisentido del receptor 5-HT₆ reducía significativamente el consumo de alimentos y la masa corporal en ratas. J. Psychopharmacol., 1997, 11, A64. Otros estudios *in vivo* también indican que los antagonistas de 5-HT₆ influyen en el comportamiento de la alimentación y el peso corporal. Véase, por ejemplo, Br. J. Pharmacol., 1999, 126, 1537-1542; Int. J. Obes., 2003, 27, Suppl. 1. Abst T1, 1-094; 34th Annu. Meet. Soc. Neurosci. Resumen 75.8. Los resultados de estos estudios en rata sugieren que los antagonistas de 5-HT₆ pueden reducir el consumo de alimentos potenciando la saciedad. Véanse Drug Disc Today, 2006, 11, 283-299; Pharmacology & Therapeutics, 2008, 117, 207-231.

Un pequeño ensayo clínico en el hombre también parece sugerir que 5-HT₆ puede tener alguna influencia en el consumo de alimentos o el apetito. Véase "Treatment of cancer-related anorexia with olanzapine and megestrol acetate: a randomized trial" en Support Care Cancer, publicado en línea, 11 de septiembre de 2009. En este estudio, la olanzapina (OLN), un potente antagonista del receptor 5-HT₆, se administró en combinación con acetato de megestrol (MA) a pacientes con anorexia relacionada con el cáncer (CRA). Un segundo grupo de pacientes recibió solo MA. El acetato de megestrol es conocido por ser al menos parcialmente eficaz como estimulante del apetito en pacientes con cáncer. Sin embargo, el grupo de pacientes tratados con la combinación mostró mejoras significativas en el apetito, náuseas, peso corporal y calidad de vida (mejoras en la actividad general, el estado de ánimo, trabajo, caminar y disfrute). No está claro si el receptor 5-HT₆ era un factor en las mejoras informadas en pacientes que recibieron la combinación de OLN y MA, sin embargo, los autores supusieron que la mejora en el apetito en el grupo de tratamiento de combinación podría haber sido debida a la mejora en el estado de ánimo. Otros estudios han mostrado que la OLN como agente único mejora o reduce las náuseas en pacientes con dolor y cáncer avanzados. Véase J. Pain Symptom Manage., 2002, 23, 526-532; J. Palliative Care, 2003, 6, 251-255; J. Pain Symptom Manage, 2003, 25, 587-582.

Otro uso terapéutico para los antagonistas de 5-HT₆ puede ser para el tratamiento de adicción, tal como, por ejemplo, adicción a sustancias y/o alcohol (alcoholismo), y en el tratamiento de abstinencia del abuso de fármacos, en particular narcóticos, alcohol (alcoholismo), nicotina y benzodiazepinas. El comportamiento en busca de la novedad en seres humanos se ha asociado desde hace tiempo al alcoholismo y al abuso de sustancias. Psychiatry Res, 1979, 1, 255-264. Tradicionalmente, el comportamiento en busca de la novedad se ha ligado a la neurotransmisión mediada por dopaminas. Sin embargo, hay pruebas de que las respuestas conductuales a la novedad también pueden mediarse por 5-HT. Se ha desarrollado un modelo animal fidedigno de comportamiento en busca de la novedad humano que es altamente predictivo del uso de fármacos. Este modelo y se ha usado recientemente para apreciar la percepción en la posible contribución de receptores 5-HT₆ y 5-HT₇ al comportamiento en busca de la novedad y comportamientos asociados tales como el abuso de sustancias. Véase Neuropsychobiology, 1996, 34, 136-145; Exp. Clin. Psychopharmacol, 2005, 13, 367-375.

Los compuestos descritos en el presente documento se probaron para su capacidad para unirse al receptor 5-HT₆. La capacidad de los compuestos de fórmula I para unirse al receptor 5-HT₆ puede medirse usando el ensayo y procedimientos generales descritos más adelante o mediante procedimientos conocidos en la técnica. Se encontró generalmente que los compuestos de fórmula I eran ligandos de 5-HT₆, más específicamente, se encontró generalmente que los compuestos de fórmula I eran antagonistas del receptor 5-HT₆.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I tienen una constante de inhibición K_i del receptor 5-HT₆ inferior a (<) 500 nM.

En otras realizaciones, los compuestos de fórmula I tienen una constante de inhibición K_i del receptor 5-HT₆ superior a (>) 500 nM pero inferior a (<) 1000 nM.

En otras realizaciones más, los compuestos de fórmula I tienen una constante de inhibición K_i del receptor 5-HT₆ superior a (>) 1000 nM.

Ensayo de unión a receptor 5-HT₆ humano

5 Preparación de membranas

Se prepararon membranas a partir de células CHO-K1 establemente transfectadas con el receptor 5-HT₆ humano (Euroscreen; ES-316-C). Las células se cultivaron en Gibco Advanced DMEM-F12 (nº de cat 12634010) que contenía 2 % de SBF dializado (Hyclone, nº de cat SH30079,03). Las células se recogieron en solución salina tamponada con fosfato (PBS) que contenía EDTA 0,1 mM y se sedimentaron por centrifugación (1000 x g), se desechó el sobrenadante y los sedimentos se almacenaron a -80 °C antes de la preparación de membranas. Se prepararon membranas como se ha descrito previamente (J Bio Chem. 1992, 267 (14) 9844-51). Brevemente, se resuspendió sedimento de células congelado en un tampón de lisis que contenía Tris-HCl 5 mM (pH 7,5), EDTA 5 mM y 1 comprimido de inhibidor de la proteasa libre de EDTA completo (Roche Applied Science, Indianápolis, IN) por 50 ml de tampón, y se homogeneizó con un homogeneizador de tejido. A continuación se centrifugó el lisado celular a 40.000 x g durante 30 min a 4 °C para recoger las membranas. Los sedimentos de las membranas se lavaron en tampón de membrana (Tris-HCl 50 mM (pH 7,5), EDTA 0,6 mM, MgCl₂ 5 mM, 1 comprimido de inhibidor de la proteasa libre de EDTA completo por 50 ml de tampón) usando un homogeneizador de tejido. Las membranas se centrifugaron a 40.000 x g durante 30 min a 4 °C y los sedimentos se resuspendieron en tampón de membrana que contenía sacarosa 250 mM, y la concentración de proteína se determinó usando el kit Coomassie Plus (Pierce Biotechnology, Rockford, IL).

25 Ensayos de unión a receptor

Se resuspendieron membranas preparadas a partir de células que expresan receptor 5-HT₆ humano recombinante (h5-HT₆) en tampón de ensayo que contenía Tris HCl 50 mM (pH 7,4), CaCl₂ 4 mM, 10 µg/ml de saponina y 0,1 % (peso/volumen) de ácido ascórbico. Las membranas se incubaron previamente usando 1,75 µg de proteína de membrana y 0,25 mg de perlas de centelleo FlashBlue (PerkinElmer, catálogo nº FB001) por pocillo a 4 °C durante 30 min. Se añadieron vehículo o compuesto de prueba, y [³H]LSD 4 nM (Perkin Elmer, catálogo nº NET638) y se incubaron durante 3 horas a temperatura ambiente en un volumen final de 80 µl en una placa de 96 pocillos. Los compuestos de prueba o controles de ensayo para la unión total y no específica se diluyeron en DMSO como disoluciones 100x y se diluyeron en serie a concentraciones semilogarítmicas sobre una estación de trabajo automatizada Perkin Elmer JANUS. Se usó serotonina (concentración final 10 µM) para determinar la unión no específica en el ensayo. Las placas se leyeron usando MicroBeta Trilux 1450 LSC y el contador de luminiscencia. Los datos se analizaron por regresión no lineal usando la ecuación de dosis-respuesta (pendiente variable) para calcular IC_{50} en XLfit4 (ID Business Solutions Inc.):

40
$$y = (\text{Inferior} + ((\text{Superior} - \text{inferior}) / (1 + ((IC_{50}/x)^{\text{Pendiente de cumbre}})))$$

La unión de [³H]LSD a las membranas de h5-HT₆ fue saturable con $B_{max} = 6,2$ pmol/mg de proteína y $K_d = 2,3$ nM. A continuación se calculó el valor de K_i según el procedimiento de Cheng-Prusoff usando la siguiente ecuación (Cheng y Prusoff, 1973):

45
$$K_{i, app} = IC_{50} / (1 + ([\text{radioligando}]/K_d))$$

Los compuestos de fórmula I se probaron según procedimientos descritos anteriormente. Los resultados se exponen a continuación en la Tabla 1 según la siguiente clave:

- 50 A = $K_i < 500$ nM
 B = $K_i > 500$ nM y < 1000 nM
 C = $K_i > 1000$ nM

Ex. Nº	5-HT6 Humano K_i app (nM)	Ex. Nº	5-HT6 Humano K_i app (nM)	Ex. Nº	5-HT6 Humano K_i app (nM)
55	1 A	48	A	95	A
	2 A	49	A	96	A
	3 A	50	A	97	A
60	4 A	51	A	98	C
	5 A	52	B	99	C
	6 A	53	A	100	A

65

ES 2 523 766 T3

(Continuación)

	Ex. N°	5-HT6 Humano Ki app (nM)	Ex. N°	5-HT6 Humano Ki app (nM)	Ex. N°	5-HT6 Humano Ki app (nM)
5	7	A	54	A	101	C
	8	A	55	A	102	C
	9	A	56	A	103	C
	10	A	57	B	104	A
10	11	A	58	C	105	A
	12	A	59	B	106	A
	13	A	60	C	107	A
15	14	A	61	A	108	A
	15	A	62	C	109	A
	16	A	63	A	110	A
	17	A	64	C	111	A
20	18	A	65	B		
	19	A	66	C		
	20	A	67	A		
25	21	C	68	A		
	22	A	69	C		
	23	A	70	A		
	24	A	71	C		
30	25	A	72	C		
	26	C	73	B		
	27	A	74	C		
35	28	A	75	C		
	29	A	76	A		
	30	A	77	C		
	31	A	78	C		
40	32	C	79	C		
	33	A	80	C		
	34	A	81	C		
45	35	C	82	C		
	36	A	83	C		
	37	A	84	C		
	38	A	85	C		
50	39	A	86	C		
	40	A	87	C		
	41	A	88	A		
	42	A	89	A		
55	43	A	90	A		
	44	A	91	A		
	45	A	92	A		
60	46	A	93	A		
	47	A	94	A		

A continuación se proporcionan datos reales de una selección de compuestos:

65

Ex. No.	Human 5-HT ₆ Ki (nM)
22	51.5
57	503.8
97	221.1
104	2.5
110	98.4

Ejemplos

Los siguientes ejemplos no limitantes y preparaciones ilustran la preparación de compuestos de la presente solicitud. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de protones (¹H) estuvieron en todos los casos de acuerdo con las estructuras propuestas. Los desplazamientos químicos característicos (δ) se facilitan en partes por millón a campo bajo a partir de tetrametilsilano usando abreviaturas convencionales para la designación de picos importantes: por ejemplo, s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; m, multiplete; a, ancho. Se registraron los espectros de masas (m/z) usando tanto ionización por electropulverización (ESI) como ionización química a presión atmosférica (APCI). Se han usado las siguientes abreviaturas para disolventes comunes, reactivos o condiciones de reacción: CDCl₃, deuterocloroformo; D₆-DMSO, sulfóxido de deuterodimetilo; CD₃OD, deuterometanol; THF, tetrahidrofurano; DCM, diclorometano; TFA, ácido trifluoroacético, MeCN, AcCN o ACN, acetonitrilo; DMF, N,N-dimetilformamida; DMSO, sulfóxido de dimetilo; MeOH, metanol; mCPBA, ácido meta-cloroperbenzoico; HCl, ácido clorhídrico; DIEA, N,N-dietilisopropilamina; DBU, (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno); EtOAc, acetato de etilo; ta, TA o t.a., temperatura ambiente; v.d., vacío doméstico; desc., descomposición; CFS, cromatografía de fluido supercrítico. Si se ha usado cromatografía en capa fina (CCF) se refiere a CCF en gel de sílice usando placas de gel de sílice 60 F₂₅₄, R_f es la distancia recorrida por un compuesto dividida entre la distancia recorrida por el frente de disolvente sobre una placa de CCF.

CL-EM preparativa

Se purificaron diversos compuestos descritos a continuación usando CL-EM preparativa. A menos que se describa de otro modo, los compuestos se purificaron usando un sistema WATERS Fractionlynx equipado con una columna YMC Pack Pro C₁₈ (5 μm, 120Å, 50 x 20 mm) y el siguiente sistema de disolventes: H₂O, AcCN y 2 % de TFA en H₂O. Los gradientes de elución específica se basaron en los tiempos de retención obtenidos con una CL-EM analítica, sin embargo, en general todos los gradientes de elución de H₂O y MeCN se ejecutaron durante un tiempo de migración de 7 minutos con una velocidad de flujo de 35 ml/min. Se usó un procedimiento de automezcla para garantizar una concentración del 0,1 % de TFA durante cada migración.

Alternativamente, los compuestos se purificaron usando un sistema WATERS Fractionlynx equipado con una columna XBridge Prep C₁₈ OBD (5 μm, 30 x 75 mm) usando el sistema de disolventes y procedimiento de automezcla descrito anteriormente. Los gradientes de elución específica se basaron en los tiempos de retención obtenidos con una CL-EM analítica, sin embargo, en general todos los gradientes de elución de H₂O y MeCN se ejecutaron durante un tiempo de migración de 8 minutos con una velocidad de flujo de 50 ml/min.

CL-EM analítica

Se realizó CL-EM analítica sobre un instrumento de UPLC-MS WATERS Acquity equipado con una columna ACQUITY UPLC BEH C₁₈ (2,1 x 50 mm, 1,7 μm), una temperatura de la columna de 45 °C y usando el siguiente sistema de disolventes: disolvente A: 0,1 % de HCOOH en H₂O; y disolvente B: 0,1 % de HCOOH en AcCN. Todos los compuestos se ejecutaron usando el mismo gradiente de elución, es decir, 5 % al 95 % de disolvente B durante un tiempo de migración de 1,5 min con una velocidad de flujo de 0,6 ml/min.

Separación por CFS quiral preparativa

Se separaron mezclas de estereoisómeros usando un instrumento de CFS Berger Minigram sobre una de las siguientes columnas: ChiralPak AS-H (10 x 250 mm), ChiralPak IA (10 x 250 mm), ChiralPak AD-H (21 x 250 mm), Phenomenex Lux-2 (21,2 x 250 mm) o ChiralPak IC (10 x 250 mm); eluyendo con tanto 0,1 % de dietilamina en MeOH / CO₂ como 0,1 % de dietilamina en EtOH / CO₂ o 0,1 % de dietilamina en isopropanol / CO₂ con una velocidad de flujo de 2,5 ml/min y una temperatura de la columna de 35 °C.

Separación por CFS quiral analítica

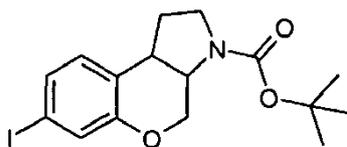
Se analizaron mezclas de estereoisómeros o enantiómeros individuales usando un instrumento de CFS analítico

JASCO sobre una de las siguientes columnas: ChiralPak AS-H (4,6 x 250 mm), ChiralPak IA (4,6 x 250 mm), ChiralPak AD-H (4,6 x 250 mm), Phenomenex Lux-2 (4,6 x 250 mm) o ChiralPak IC (4,6 x 250 mm); eluyendo con tanto 0,1 % de dietilamina en MeOH / CO₂ como 0,1 % de dietilamina en EtOH / CO₂ o 0,1 % de dietilamina en isopropanol / CO₂, con una velocidad de flujo de 6,0 ml/min y una temperatura de la columna de 35 °C.

Debe entenderse que para los compuestos ejemplificados aquí, la configuración en la unión del anillo es *cis*. Por ejemplo, si una mezcla racémica se somete a separación quiral, no se determinó la estereoquímica absoluta de los compuestos aislados.

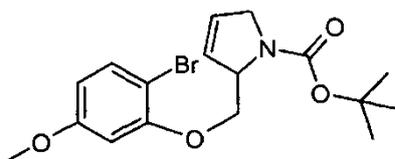
P01

7-Yodo-1,3a,4,9b-tetrahidrocromeno[3,4-b]pirrol-3(2H)-carboxilato de *terc*-butilo



Etapa 1

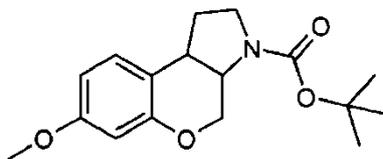
2-[(2-Bromo-5-metoxifenoxi)metil]-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una disolución de 2-(hidroximetil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (8,96 g, 0,45 moles, de Specialty Chemicals, Inc.) y 2-bromo-5-metoxifenol (9,32 g, 0,46 moles) en THF (180 ml) se añadió DEAD (20,5 ml) en tolueno (40 % en peso) gota a gota a 0 °C. La reacción se agitó durante 21 h a TA y el disolvente se evaporó. El residuo se suspendió en metil *terc*-butil éter (50 ml) y la disolución se filtró y se concentró. El residuo resultante se disolvió en DCM, se lavó con NaOH 0,6 N (2 x 25 ml) y se separaron las fases. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó. El producto en bruto se purificó usando un instrumento ISCO (columna RediSep[®] de 330 g), eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptano (del 0 %-20 % de acetato de etilo durante 6 minutos, a continuación 29 % de acetato de etilo durante 20 min) proporcionando 16,4 g del producto del título.

Etapa 2

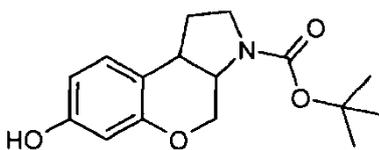
7-Metoxi-1,3a,4,9b-tetrahidrocromeno[3,4-b]pirrol-3(2H)-carboxilato de *terc*-butilo



Se disolvió 2-[(2-bromo-5-metoxifenoxi)metil]-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (16,4 g, 0,43 moles) en tolueno (790 ml) y se calentó a 50 °C durante 20 min. A esta disolución se añadió AIBN (781 mg, 0,047 moles) e hidruro de tributilestaño (17,9 ml, 0,67 moles). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h, se enfrió a ta y se añadió DBU (10,7 g, 0,70 moles). La suspensión resultante se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice (100 g) y los sólidos se lavaron con metil *terc*-butil éter. El filtrado se evaporó y el aceite resultante se trituró con heptano (10 ml). El producto en bruto se recogió mediante filtración y se purificó usando un instrumento ISCO (columna RediSep[®] de 330 g), eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptano (del 5 %-20 %) proporcionando el producto del título. EM m/z 249 [M - tBu + H]⁺

Etapa 3

7-Hidroxí-1,3a,4,9b-tetrahidrocromeno[3,4-b]pirrol-3(2H)-carboxilato de *terc*-butilo



5
10
15 Se añadió una disolución de tribromuro de boro (88 ml, 1 M, 88 mmoles) en DCM a una disolución de 7-metoxi-1,3a,4,9b-tetrahidrocromeno[3,4-b]pirrol-3(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (8,6 g, 29 mmoles) en DCM (204 ml) durante 30 min a -78 °C. La mezcla de reacción se mantuvo a -78 °C durante 30 min y a continuación se agitó a 0 °C durante 30 min. A continuación se añadieron agua (29 ml) y una disolución acuosa de NaOH (95 ml, 3 M), seguido de dicarbonato de di-*terc*-butilo (11,4 g, 52,3 mmoles). Después de agitar durante 3 h, se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con HCl 0,1 N, H₂O y se eliminó el disolvente. El residuo resultante se trituró usando heptano. El producto en bruto se recuperó mediante filtración y se usó en la siguiente etapa de reacción sin más purificación. EM m/z 235 [M - tBu + H]⁺

Etapa 4

7-Yodo-1,3a,4,9b-tetrahidrocromeno[3,4-b]pirrol-3(2H)-carboxilato de *terc*-butilo

20
25
30 Se añadió gota a gota una disolución de anhídrido trifílico (3,94 g, 23 mmoles) a una disolución de 7-hidroxi-1,3a,4,9b-tetrahidrocromeno[3,4-b]pirrol-3(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (6,82 g, 23,4 moles) y trietilamina (46,9 g) en DCM (234 ml) a -78 °C. Después de agitar durante 1 h, se añadió H₂O (150 ml) y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró proporcionando el producto en bruto que se usó sin más purificación. A una disolución de 7-[[trifluorometil]sulfonyloxi]-1,3a,4,9b-tetrahidrocromeno[3,4-b]pirrol-3(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (8,46 g, 20 mmoles), [1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]dicloropaldio II en DCM (571 mg, 0,7 mmoles) y [1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno] (388 mg, 0,7 mmoles) en DCE (200 ml) se añadió diisopropiletilamina (10,4 ml, 60 mmoles) seguido de pinacolborano (8,8 ml, 60 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h y se evaporó el disolvente. El producto en bruto se purificó parcialmente usando un instrumento ISCO (columna RediSep[®] de 120 g), eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptano (20 % de acetato de etilo durante 3 min, del 20 % al 30 % de acetato de etilo durante 4 min, 30 % de acetato de etilo durante 10 min). Se recogieron las fracciones que contenían el producto y se evaporó el disolvente. El residuo resultante se disolvió en DCM y la disolución se concentró para precipitar el producto de pinacolo-boronato, que se recogió mediante filtración.

35
40 Se disolvió 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3a,4,9b-tetrahidrocromeno[3,4-b]pirrol-3(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (6,15 g, 15 mmoles) en THF (150 ml) y se añadió una disolución de cloramina T (12,6 g, 45 mmoles) en MeOH (90 ml). A continuación se añadió una disolución de yoduro de sodio (6,75 g, 45 mmoles) en H₂O (90 ml) durante 20 min. La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas y se evaporó el disolvente. El producto en bruto se purificó usando un instrumento ISCO (columna RediSep[®] de 120 g), eluyendo con 30 % de acetato de etilo en heptano. Se recogieron las fracciones que contenían el producto y se evaporó el disolvente. El residuo resultante se disolvió en acetonitrilo para precipitar el compuesto del título. EM m/z 424 [M + Na]⁺.

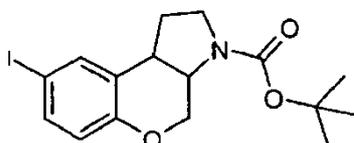
45 La separación de la mezcla racémica de 7-yodo-1,3a,4,9b-tetrahidrocromeno[3,4-b]pirrol-3(2H)-carboxilato de *terc*-butilo P01 se realizó usando un instrumento de CFS Berger Minigram sobre una columna Chiralpak IA (3 x 15 cm), eluyendo con 50 % de MeOH: 0,1 % de dietilamina y CO₂ a 100 bar, usando una velocidad de flujo de 100 ml/min. Cada enantiómero se obtuvo como una base libre y posteriormente se convirtió en la sal de ácido clorhídrico disolviendo el producto en DCM, añadiendo HCl 1 M en Et₂O y evaporando el disolvente.

50 7-Yodo-3,4,4a,9a-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo, enantiómero 1 P02. EM m/z 424 [M + Na]⁺.

55 7-Yodo-3,4,4a,9a-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo, enantiómero 1 P03. EM m/z 424 [M + Na]⁺.

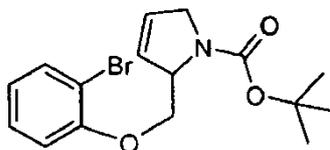
P04

8-Yodo-1,3a,4,9b-tetrahidrocromeno[3,4-b]pirrol-3(2H)-carboxilato de *terc*-butilo



65 Etapa 1

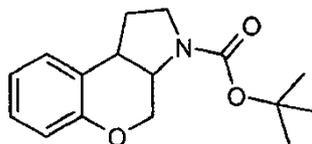
2-[(2-Bromo-fenoxi)metil]-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió gota a gota una disolución de DEAD (25,1 ml) en tolueno (40 % en peso) a una disolución de 2-(hidroximetil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (10 g, 0,56 moles) y 2-bromo-5-metoxifenol (10,9 g, 0,55 moles) en THF (219 ml) a 0 °C. Después de la adición, la reacción se agitó durante 18 h a TA y se evaporó el disolvente. El residuo resultante se suspendió en metil *terc*-butil éter (50 ml) y se filtró. El filtrado combinado se lavó con NaOH 0,6 N (2 x 25 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente. El residuo resultante se purificó usando un instrumento ISCO (columna RediSep[®] de 330 g), eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptano (del 10 % de acetato de etilo durante 10 minutos, a continuación 20 % de acetato de etilo durante 20 min) proporcionando 14,2 g del éter de bromo.

Etapa 2

1,3a,4,9b-Tetrahidrocromeno[3,4-b]pirrol-3(2H)-carboxilato de *terc*-butilo



Se disolvió 2-[(2-bromo-fenoxi)metil]-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (14,2 g, 0,38 moles) en tolueno (707 ml) y se calentó a 50 °C durante 20 min. A esta disolución se añadió AIBN (688 mg, 0,049 moles) e hidruro de tributilestaño (16 ml, 0,61 moles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h y a continuación se añadió DBU (9,5 ml, 0,62 moles). La suspensión resultante se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice (100 g) y los sólidos se lavaron con metil *terc*-butil éter. Se evaporó el filtrado. El producto en bruto se purificó usando un instrumento ISCO (columna RediSep[®] de 330 g), eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptano (del 10 % de acetato de etilo en 10 minutos, a continuación 20 % de acetato de etilo durante 15 min) proporcionando el producto del título. EM m/z 299 [M + Na]⁺

Etapa 3

8-Yodo-1,3a,4,9b-tetrahidrocromeno[3,4-b]pirrol-3(2H)carboxilato de *terc*-butilo P04

Se añadieron cloruro de cinc (2,49 g, 18,3 mmoles) y dicloroyodato de benciltrimetilamonio (4,25 g, 12,2 mmoles) a una suspensión de 1,3a,4,9b-tetrahidrocromeno[3,4-b]pirrol-3(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (2,8 g, 10,2 mmoles) en ácido acético (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 h, se enfrió a t.a. y se añadió DCM (60 ml), seguido de H₂O (60 ml). Se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con H₂O (2x) y NaHSO₃ saturado (15 ml), y el disolvente se evaporó proporcionando 8-yodo-1,3a,4,9b-tetrahidrocromeno[3,4-b]pirrol, que se llevó directamente a la siguiente etapa.

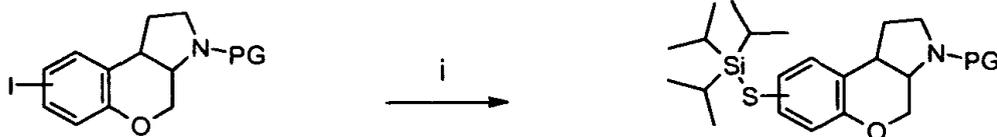
A una disolución de 8-yodo-1,3a,4,9b-tetrahidrocromeno[3,4-b]pirrol (750 mg, 2,5 mmoles) en DCM (20 ml) se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (858 µl, 3,74 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando un instrumento ISCO (columna RediSep[®] de 330 g) y eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en hexanos (del 0 % de acetato de etilo al 20 % de acetato de etilo durante 20 min) proporcionando el producto del título P04. EM m/z 424 [M + Na]⁺

La separación de 8-yodo-1,3a,4,9b-tetrahidrocromeno[3,4-b]pirrol-3(2H)-carboxilato de *terc*-butilo racémico P04 se realizó usando un instrumento de CFS Berger Minigram sobre una columna Phenomenex Lux-2 (21,2 x 250 cm), eluyendo con 20 % de MeOH: 0,1 % de dietilamina y CO₂, a 100 bar, usando una velocidad de flujo de 52 ml/min. Cada enantiómero se obtuvo como una base libre y posteriormente se convirtió en la sal de ácido clorhídrico disolviendo el producto en DCM, añadiendo HCl 1 M en Et₂O y evaporando el disolvente.

8-Yodo-3,4,4a,9a-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo, enantiómero 1 P05. EM m/z 424 [M + Na]⁺.

8-Yodo-3,4,4a,9a-tetrahidro[1]benzofuro[2,3-c]piridin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo, enantiómero 2 P06. EM m/z 424 [M + Na]⁺.

5



10

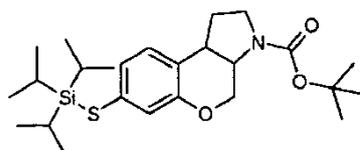
i. $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$, TIPSi-SH, LHMDS, dioxano

P07

15

7-[(Tripropan-2-ilsilil)sulfanil]-1,3a,4,9b-tetrahidrocromeno[3,4-b]pirrol-3(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (Enantiómero 1)

20



25

Se burbujeó dioxano anhidro con gas argón durante 1 h antes de usarse. Se disolvió triisopropilsilanotiol (0,95 ml, 4,4 mmoles) en 1,4-dioxano anhidro (3 ml) y a ésta se añadió lentamente hexametildisilazida de litio 1,0 M en THF (4,2 ml, 4,2 mmoles). La reacción se agitó durante 2,5 h. Se añadió una porción de la disolución de triisopropilsilanotiolato de litio (2,64, 1,32 mmoles) a una suspensión de 7-yodo-1,3a,4,9b-tetrahidrocromeno[3,4-b]pirrol-3(2H)-carboxilato de *tert*-butilo P02 (480 mg, 1,2 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (139 mg, 0,12 mmoles) en 1,4-dioxano (2 ml) bajo argón. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 h y se evaporó el disolvente. El residuo se trituró con hexano anhidro, se filtró a través de un tapón de Celite y el filtrado se concentró dando el producto en bruto que se usó en la siguiente etapa sin más purificación. EM m/z 408 $[\text{M} - \text{tBu} + \text{H}]^+$.

30

P08

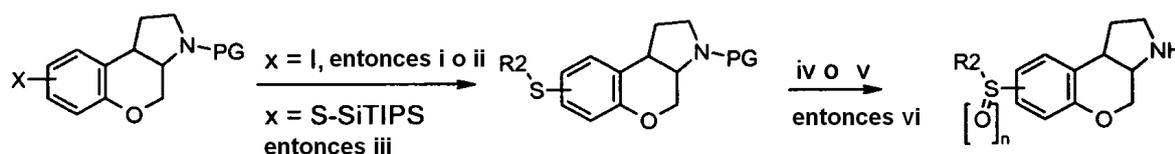
35

7-[(Tripropan-2-ilsilil)sulfanil]-1,3a,4,9b-tetrahidrocromeno[3,4-b]pirrol-3(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (Enantiómero 2)

40

Se preparó como se ha descrito para el Enantiómero 1 de 7-[(triisopropilsilil)sulfanil]-1,3a,4,9b-tetrahidrocromeno[3,4-b]pirrol-3(2H)-carboxilato de *tert*-butilo P07 a partir del enantiómero 2 de 7-yodo-1,3a,4,9b-tetrahidrocromeno[3,4-b]pirrol-3(2H)-carboxilato de *tert*-butilo P03. EM m/z 408 $[\text{M} - \text{tBu} + \text{H}]^+$.

45



50

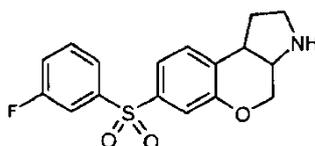
i. $\text{R}_2\text{-SH}$, CuI , neocuproína, DMF, 90°C. ii. $\text{R}_2\text{-S-SiTIPS}$, CuI , CsF, 90°C, DMF. iii. $\text{R}_2\text{-I}$, CuI , CsF, 90°C, DMF. iv. mCPBA, DCM. v. Benzenosulfonilfeniloxaziridina, DCM. vi. TFA : DCM (1 : 1).

Ejemplo 1

55

7-[(3-Fluorofenil)sulfonil]-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrocromeno[3,4-b]pirrol (Enantiómero 1)

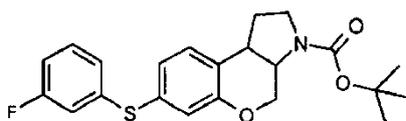
60



Etapa 1

65

7-(3-Fluorofenilsulfanilo),2,3,3a,4,9b-hexahidrocromeno[3,4-b]pirrol-3(2H)-carboxilato de *tert*-butilo



5

Se burbujeó DMF anhidra con gas argón durante 1 h antes de usarse. Se cargó un vial de reacción con 375 μ l de una disolución madre 0,625 M de 7-yodo-1,3a,4,9b-tetrahidrocromeno[3,4-b]pirrol-3(2H)-carboxilato de *terc*-butilo P02 (60 mg, 0,150 mmoles) en DMF, 150 μ l de una disolución madre 0,10 M de neocuproína (3,1 mg, 0,015 mmoles) en DMF y 290 μ l de una disolución madre 0,31 M de yoduro de cobre (I) (17 mg, 0,09 mmoles) en DMF. A ésta se añadió 3-fluoro-bencenotiol (42 μ l, 0,33 mmoles, 2,2 eq) puro, seguido de 315 μ l de una disolución madre 1,0 M de *terc*-butóxido de sodio (30,2 mg, 0,315 mmoles) en DMF. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h y el disolvente se evaporó. El residuo se suspendió en DCE : MeOH 95 : 5 (2,0 ml), se pasó a través de una columna de gel de sílice (1 g), eluyendo con DCE : MeOH 95 : 5 (3 x 2,0 ml). El eluyente se concentró dando 7-(3-fluorofenilsulfanil)-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrocromeno[3,4-b]pirrol-3(2H)-carboxilato de *terc*-butilo en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

10

15

Etapa 2

20 7-[(3-Fluorofenil)sulfonil]-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrocromeno[3,4-b]pirrol, Enantiómero 1

Se suspendió 7-(3-fluorofenilsulfanil)-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrocromeno[3,4-b]pirrol-3(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (0,15 mmoles, 1,0 eq) en DCE (1 ml) y a ésta se añadió lentamente una disolución de 0,5 M de *m*-CPBA (70 % de ACROS) en DCE (1,2 ml, 0,6 mmoles, 4,0 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y se diluyó con DCE (2,0 ml) y se añadió NaOH acuoso 1 N (2 ml). La mezcla se agitó, se centrifugó y se eliminó la fase acuosa. La disolución orgánica se lavó a continuación dos veces con NaOH acuoso 1 N (2 ml) y una vez con H₂O (2 ml). La fase orgánica se transfirió en un nuevo tubo de vidrio y se evaporó el disolvente. El aceite resultante se disolvió en una mezcla 1:1 de TFA : DCM. (2,0 ml). La disolución se agitó durante 30 min y se evaporó el disolvente. El producto en bruto se purificó por EM/CL preparativa y se concentró proporcionando el producto como una sal de ácido trifluoroacético. El producto se disolvió a continuación en una pequeña cantidad de DCM, se trató con HCl 1,0 N en éter dietílico y se evaporó el disolvente proporcionando clorhidrato de 7-(3,5-difluoro-bencenosulfonilo),2,3,4-tetrahidro-benzo[4,5]furo[2,3-c]piridina. EM *m/z* 334 [M + H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,92-1,97 (m, 1H), 2,51-2,54 (m, 1H), 2,98 (s a, 1H), 3,20 (s a, 1H), 3,72 (q, *J* = 1,4 Hz, 1H), 4,1 (s a, 1H), 4,24-4,32 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,55-7,71 (m, 4H), 7,83 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 9,08 (s a, 1H), 9,78 (s a, 1H).

25

30

35

Los siguientes ejemplos se prepararon esencialmente como se ha descrito anteriormente. Todos los compuestos se aislaron como la sal de HCl.

40 Los Ejemplos 21, 22 y 23 se obtuvieron a partir de la misma mezcla de reacción después de purificación por CL-EM.

45

50

55

60

65

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Ex N°	Nombre químico	MS m/z [M+H] ⁺	Estereoquímica	Supercóntigo	Material de partida
1	7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrocromeno[3,4-b]pirrol	334.1	Enantiómero 1	P02	3-fluorobencenotol
2	7-[(3-clorofenil)sulfonil]-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrocromeno[3,4-b]pirrol	350.1	Enantiómero 1	P02	3-clorobencenotol
3	7-[(3,5-diclorofenil)sulfonil]-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrocromeno[3,4-b]pirrol	384.0	Enantiómero 1	P02	3,5-diclorobencenotol
4	7-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrocromeno[3,4-b]pirrol	334.1	Enantiómero 1	P02	4-fluorobencenotol
5	7-[(3,5-difluorofenil)sulfonil]-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrocromeno[3,4-b]pirrol	352.1	Enantiómero 1	P02	3,5-difluorobencenotol
6	7-[(3-cloro-5-fluorofenil)sulfonil]-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrocromeno[3,4-b]pirrol	368.0	Enantiómero 1	P02	3-cloro-5-fluoro bencenotol
7	7-[(3-(trifluorometoxi)fenil)sulfonil]-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrocromeno[3,4-b]pirrol	400.1	Enantiómero 1	P02	3-(trifluorometoxi) bencenotol
8	7-[(3-(trifluorometilo)fenil)sulfonil]-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrocromeno[3,4-b]pirrol	384.1	Enantiómero 1	P02	3-(trifluorometil) bencenotol
9	7-[(3-(propano-2-iloxi)fenil)sulfonil]-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrocromeno[3,4-b]pirrol	374.1	Enantiómero 1	P02	3-(propan-2-iloxi) bencenotol
10	7-[(3-fluorofenil)sulfonil]-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrocromeno[3,4-b]pirrol	334.1	Enantiómero 2	P03	3-fluorobencenotol
11	7-[(3-clorofenil)sulfonil]-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrocromeno[3,4-b]pirrol	350.1	Enantiómero 2	P03	3-clorobencenotol
12	7-[(3,5-diclorofenil)sulfonil]-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrocromeno[3,4-b]pirrol	384.0	Enantiómero 2	P03	3,5-di clorobencenotol
13	7-[(4-fluorofenil)sulfonil]-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrocromeno[3,4-b]pirrol	334.1	Enantiómero 2	P03	4-fluorobencenotol
14	7-[(3,5-difluorofenil)sulfonil]-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrocromeno[3,4-b]pirrol	352.1	Enantiómero 2	P03	3,5-difluorobencenotol
15	7-[(3-cloro-5-fluorofenil)sulfonil]-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrocromeno[3,4-b]pirrol	368.0	Enantiómero 2	P03	3-cloro-5-fluoro bencenotol
16	7-[(3-(trifluorometoxi)fenil)sulfonil]-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrocromeno[3,4-b]pirrol	400.1	Enantiómero 2	P03	3-(trifluorometoxi) bencenotol
17	7-[(3-(trifluorometil)fenil)sulfonil]-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrocromeno[3,4-b]pirrol	384.1	Enantiómero 2	P03	3-(trifluorometil) bencenotol
18	7-[(3-(propano-2-iloxi)fenil)sulfonil]-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrocromeno[3,4-b]pirrol	374.1	Enantiómero 2	P03	3-(propan-2-iloxi) bencenotol
19	7-(naftaleno-1-yl)sulfonil]-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrocromeno[3,4-b]pirrol	366.1	Enantiómero 1	P02	naftaleno-1-tilol

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

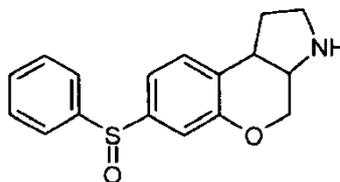
(Continuación)

Ex N°	Nombre químico	MS m/z [M+H] ⁺	Estereoquímica	Supercóntigo	Material de partida
20	7- (naftalen-1-ilsulfoni) 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3,4-b] pirrol	366.1	Enantiómero 2	P03	naftaleno-1-íol
21	7 - [(2-il-6-metilpiridin)sulfanil] 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3,4-b] pirrol	299.1	Enantiómero 1	P02	6-metilpiridina-2-íol
22	7 - [(2-il-6-metilpiridin)sulfinil] 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3,4-b] pirrol	315.1	Enantiómero 1	P02	6-metilpiridina-2-íol
23	7 - [(6-metilpiridin-2-il)sulfoni] 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3,4-b] pirrol	331.1	Enantiómero 1	P02	6-metilpiridina-2-íol
24	7 - [(6-metilpiridin-2-il)sulfonil] 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3,4-b] pirrol	331.1	Enantiómero 2	P03	6-metilpiridina-2-íol

Ejemplo 25

7-(Fenilsulfanil)-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrocromeno[3,4-b]pirrol

5



10

Se preparó 7-(fenilsulfanil)-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrocromeno[3,4-b]pirrol-3(2H)-carboxilato de *terc*-butilo como se ha descrito para 7-(3-fluorofenilsulfanil)-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrocromeno[3,4-b]pirrol-3(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (véase el Ejemplo 1) a partir de 7-yodo-1,3a,4,9b-tetrahidrocromeno[3,4-b]pirrol-3(2H)-carboxilato de *terc*-butilo P02 y bencenotiol. La etapa de oxidación (a continuación) proporcionó un producto racémico.

15

Se disolvió el tioéter (57,5 mg, 0,15 mmoles) en DCM anhidro (1,0 ml). Se añadió 2-bencenosulfonil-3-feniloxaziridina (58,8 mg, 0,22 mmoles) y la reacción se agitó a TA durante 4,5 horas. La disolución de reacción se concentró y el residuo se disolvió en DCM : TFA (1 : 1, 2,0 ml). La reacción se agitó durante 15 minutos, se concentró y el producto en bruto se purificó por EM/CL preparativa. La conversión en la sal de HCl se llevó a cabo disolviendo el producto en DCM, añadiendo HCl 1 M en Et₂O y evaporando el disolvente. EM m/z 300,1 [M + H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,91 (s a, 1H), 2,51-2,54 (m, 1H), 2,96 (s a, 1H), 3,19 (s a, 1H), 3,63-3,68 (m, 1H), 4,07 (s a, 1H), 4,14-4,28 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,33-7,56 (m, 5H), 7,72-7,78 (m, 2H), 9,05 (s a, 1H), 9,74 (s a, 1H).

20

Ejemplo 26

7-(Fenilsulfanil)-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrocromeno[3,4-b]pirrol

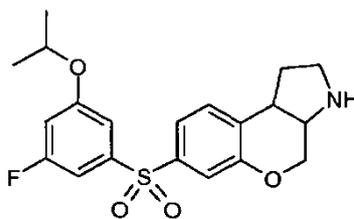
Se preparó como se ha descrito para el Ejemplo 25 a partir de 7-yodo-1,3a,4,9b-tetrahidrocromeno[3,4-b]pirrol-3(2H)-carboxilato de *terc*-butilo P03. La oxidación proporcionó un producto racémico. EM m/z 300,1 [M + H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,91 (s a, 1H), 2,45-2,54 (m, 1H), 2,96 (s a, 1H), 3,19 (s a, 1H), 3,62-3,68 (m, 1H), 4,07 (s a, 1H), 4,19-4,28 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,33-7,56 (m, 5H), 7,72-7,78 (m, 2H), 9,05 (s a, 1H), 9,75 (s a, 1H).

30

Ejemplo 27

7-[[3-Fluoro-5-(propan-2-iloxi)fenil]sulfonil]-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrocromeno[3,4-b]pirrol (Enantiómero 1)

35



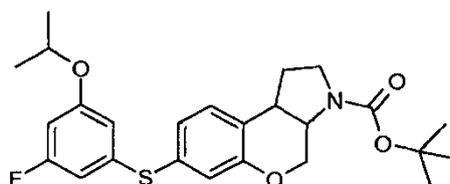
40

45

Etapa 1

7-[[3-Fluoro-5-(propan-2-iloxi)fenil]sulfanil]-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrocromeno[3,4-b]pirrol de *terc*-butilo, Enantiómero 1

50



55

Se burbujeó DMF anhidra con gas argón durante 1 h antes de usarse. Se cargó un vial de un gramo con 3-fluoro-5-isopropoxi-yodobenceno (63 μl, 0,45 mmoles, 1,5 eq), 300 μl (0,15 mmoles) de una disolución madre 0,5 M 7-[[3-(tripropan-2-ilsilil)sulfanil]-1,3a,4,9b-tetrahidrocromeno[3,4-b]pirrol-3(2H)-carboxilato de *terc*-butilo P07 en DMF, 150 μl de una disolución madre 0,10 M de neocuproína (3,12 mg, 0,015 mmoles) en DMF y 175 μl de una disolución madre 0,30 M de yoduro de cobre (I) (10 mg, 0,05 mmoles). Se añadió fluoruro de cesio sólido (25 mg, 0,16 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se suspendió en DCE : MeOH 95 : 5 (1,0 ml), se pasó a través de una columna de gel de sílice (1 g) eluyendo con DCE : MeOH 95 : 5 (3 x 2,0 ml). El eluyente se concentró dando 7-[[3-fluoro-5-(propan-2-iloxi)fenil]sulfanil]-1,2,3,3a,4,9b-

60

65

hexahidrocromeno[3,4-b]pirrol de *terc*-butilo en bruto, Enantiómero 1, que se llevó más adelante sin más purificación.

Etapas 2

5 7-[[3-Fluoro-5-(propan-2-iloxi)fenil]sulfonyl]-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrocromeno[3,4-b]pirrol, Enantiómero 1

Se preparó como se ha descrito para 7-[(3-fluorofenil)sulfonyl]-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrocromeno[3,4-b]pirrol (Ejemplo 1, Etapa 2) a partir de 7-[[3-fluoro-5-(propan-2-iloxi)fenil]sulfonyl]-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrocromeno[3,4-b]pirrol de *terc*-butilo, Enantiómero 1. EM m/z 392,1 [M + H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,26 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 1,91-2,0 (m, 1H), 2,51-2,54 (m, 1H), 2,99 (s a, 1H), 3,16-3,23 (m, 1H), 4,10 (s a, 1H), 4,26-4,32 (m, 2H), 4,73-4,79 (m, 1H), 7,18 (d, , *J* = 3,0 Hz 1 H), 7,30 (s, 1H), 7,37 (d, , *J* = 1,8 Hz 1 H), 7,51-7,64 (m, 3 H), 9,08 (s a, 1H), 9,76 (s a, 1H).

Los siguientes ejemplos se prepararon esencialmente como se ha descrito anteriormente. Todos los compuestos se aislaron como sales de HCl.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

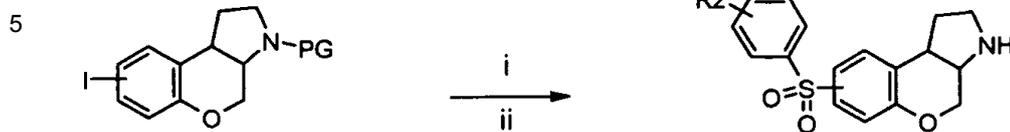
55

60

65

Ex. N°	Nombre químico	MS m/z [M+H] ⁺	Estereoquímica	Supercóntigo	Material de partida
27	7 - [(3-fluoro-5- (propan-2-iloxi)fenil)sulfonil] 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3, 4-b] pirrol	392.1	Enantiómero 1	P07	1-fluoro-3-yodo-5-(Propan-2-iloxi) benceno
28	7 - [(3-il-5-bromopiridin)sulfonil] 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3, 4-b] pirrol	395.0	Enantiómero 1	P07	3-bromo-5-yodopiridina
29	7 - [(5-fluoropiridin-3-il) sulfonil] 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3, 4-b] pirrol	335.1	Enantiómero 1	P07	3-fluoro-5-yodopiridina
30	7 - [(5-cloropiridin-3-il) sulfonil] [4-b 3] pirrol 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno	351.0	Enantiómero 1	P07	3-cloro-5-yodopiridina
31	7 - [(3-il-5-bromopiridin) sulfonil] 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3, 4-b] pirrol	395.0	Enantiómero 2	P08	3-bromo-5-yodopiridina
32	7 - [(5-fluoropiridin-3-il) sulfonil] 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3, 4-b] pirrol	335.1	Enantiómero 2	P08	3-fluoro-5-yodopiridina
33	7 - [(3-il-5-metoxipiridin) sulfonil] 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3, 4-b] pirrol	347.1	Enantiómero 1	P07	3-yodo-5-metoxipiridina
34	7 - [(5-cloropiridin-3-il) sulfonil] [4-b 3] pirrol 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno	351.0	Enantiómero 2	P08	3-cloro-5-yodopiridina
35	7 - [(3-il-5-metoxipiridin) sulfonil] 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3, 4-b] pirrol	347.1	Enantiómero 2	P08	3-yodo-5-metoxipiridina
36	7 - [(5-metoxifenil-3-fluoro) sulfonil] 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3, 4-b] pirrol	364.1	Enantiómero 1	P07	1-fluoro-3-yodo-5-metoxibenceno
37	7-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)sulfonil] 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3, 4-b] pirrol	358.1	Enantiómero 1	P07	4-yodo-2,3-dihidro-1-benzofuran
38	3- [(3aS, 9bS) 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3, 4-b] pirrol-7-il-sulfonil]o -N, N-dimetilbenzamida	387.1	Enantiómero 1	P07	3-yodo-N, N-dimetilbenzamida
39	7 - [(3-fluoro-5- (2-metilpropoxi) fenil) sulfonil] 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3, 4-b] pirrol	406.1	Enantiómero 1	P07	1-fluoro-3-yodo-5-(2-metilpropil) benceno
40	7 - [(3-etoxi-5-fluorofenil) sulfonil] 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3, 4-b] pirrol	378.1	Enantiómero 1	P07	1-etoxi-3-fluoro-5-yodobenceno
41	7 - [(2,3-difluorofenil) sulfonil] 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3, 4-b] pirrol	352.1	Enantiómero 1	P07	1,2-difluoro-3-yodobenceno

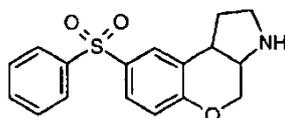
Ex.Nº	Nombre químico	MS m/z [M+H] ⁺	Estereoquímica	Supercódigo	Materia de partida
42	7 - [(2,3,5-trifluorofenil) sulfonil] 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3, 4-b] pirrol	370.1	Enantiómero 1	P07	1,2,5-trifluoro-3-yodobenceno
43	7 - [(3-fluoro-5- (propan-2-iloxi) fenil) sulfonil] 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3, 4-b] pirrol	392.1	Enantiómero 2	P08	1-fluoro-3-yodo-5-(Propan-2-iloxi) benceno
44	7 - [(5-metoxifenil-3-fluoro) sulfonil] 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3, 4-b] pirrol	364.1	Enantiómero 2	P08	1-fluoro-3-yodo-5-metoxibenceno
45	7-(2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilsulfonil) 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3, 4-b] pirrol	358.1	Enantiómero 2	P08	4-yodo-2,3-dihidro-1-benzofuran
46	3 - [(3aR, 9bR) 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3, 4-b] pirrol-7-il-sulfonil] -N, N-dimetilbenzamida	387.1	Enantiómero 2	P08	3-yodo-N, N-dimetilbenzamida
47	7 - [(3-fluoro-5- (2-metilpropoxi) fenil) sulfonil] 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3, 4-b] pirrol	406.1	Enantiómero 2	P08	1-fluoro-3-yodo-5-(2-metilpropoxi) benceno
48	7 - [(3-etoxi-5-fluorofenil) sulfonil] 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3, 4-b] pirrol	378.1	Enantiómero 2	P08	1-etoxi-3-fluoro-5-yodobenceno
49	7 - [(2,3-difluorofenil) sulfonil] 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3, 4-b] pirrol	352.1	Enantiómero 2	P08	1,2-difluoro-3-yodobenceno
50	7 - [(2,3,5-trifluorofenil) sulfonil] 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3, 4-b] pirrol	370.1	Enantiómero 2	P08	1,2,5-trifluoro-3-yodobenceno
51	7 - [(5- (trifluorometil) piridin-3-il) sulfonil] 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3, 4-b] pirrol	385.1	Enantiómero 1	P02	3- (trifluorometil) -5 - [(tripropan-2-ilsililo) sulfonil] piridina
52	7 - [(5- (trifluorometil) piridin-3-il) sulfonil] 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3, 4-b] pirrol	385.1	Enantiómero 2	P03	3- (trifluorometil) -5 - [(tripropan-2-ilsililo) sulfonil] piridina



i. R2-SO₂Na, CuI, N,N-dimetil -1,2- etandiamina , DIEA, DMSO, 90°C. ii. TFA : DCM (1 : 1)

Ejemplo 53

8-(Fenilsulfonyl)-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrocromeno[3,4-b]pirrol (Enantiómero 1)



25 Se añadió yoduro de cobre (I) (19 mg, 0,10 mmoles) a una disolución con agitación de N,N-dimetil-1,2-etanodiamina (21 μ l, 0,20 mmoles) en DMSO (2 ml). La reacción se agitó a TA durante 10 minutos. A continuación se añadieron N,N-diisopropiletilamina (130 μ l, 0,75 mmoles), benenosulfinato de sodio (245 mg, 1,5 mmoles) y 8-yodo-1,3a,4,9b-tetrahidrocromeno[3,4-b]pirrol-3(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (P05, enantiómero 1, 200 mg, 0,5 mmoles) secuencialmente. La reacción se agitó a 100 °C durante 18 h. Después de enfriarse a ta, se añadió agua (24 ml) y la suspensión resultante se extrajo con DCM (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x) y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El aceite resultante se agitó en TFA : DCM (1:1, 2 ml) durante 30 min y se evaporó el disolvente. Este producto en bruto se purificó por EM/CL preparativa. El material resultante se suspendió en DCM, se lavó con hidróxido sódico acuoso 1 N (3x) y agua (3x) y se evaporó el disolvente. El producto se convirtió en la sal de HCl disolviendo la base libre en una pequeña cantidad de DCM, añadiendo HCl 1,0 N en éter dietílico y evaporando el disolvente proporcionando 132 mg de 8-(fenilsulfonyl)-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrocromeno[3,4-b]pirrol, Enantiómero 1. EM m/z 316 [M + H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,91-1,97 (m, 1H), 2,53-2,60 (m, 1H), 2,98-3,02 (m, 1H), 3,19-3,22 (m, 1H), 3,72-3,77 (m, 1H), 4,09 (s a, 1H), 4,24-4,32 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,59-7,74 (m, 4H), 7,94-7,99 (m, 3H), 9,13 (s a, 1H), 9,79 (s a, 1H).

Los siguientes ejemplos se prepararon esencialmente como se describe en las etapas sintéticas anteriores. Todos los compuestos se aislaron como sales de HCl.

Ex. N°	Nombre químico	MS m/z, [M+H] ⁺	Estereoquímica	Supercóntigo	Material de partida
53	8- (fenilsulfonyl) 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3,4-b] pirrol	316.1	Enantiómero 1	P02	benenosulfinato de sodio
54	8- (fenilsulfonyl) 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3,4-b] pirrol	316.1	Enantiómero 2	P03	benenosulfinato de sodio
55	7- (fenilsulfonyl) 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3,4-b] pirrol	316.1	Enantiómero 1	P05	benenosulfinato de sodio
56	7- (fenilsulfonyl) 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3,4-b] pirrol	316.1	Enantiómero 2	P06	benenosulfinato de sodio

Ejemplo 54. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,89-1,97 (m, 1H), 2,53-2,60 (m, 1H), 2,96-3,02 (m, 1H), 3,18-3,24 (m, 1H), 3,75 (q, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 4,10 (s a, 1H), 4,25-4,32 (m, 2H), 7,09 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,49-7,75 (m, 4H), 7,94-7,98 (m, 3H), 9,11 (s a, 1H), 9,70 (s a, 1H).

Ejemplo 55 (base libre). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,56-1,69 (m, 1H), 2,32-2,34 (m, 1H), 2,76-2,90 (m, 3 H), 3,23 (q, *J* = 2,0 Hz, 1H), 3,4 (s a, 1H), 3,62 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H), 3,98 (dd, *J* = 0,80, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,59-7,70 (m, 3H), 7,95 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H).

Ejemplo 56 (base libre). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,56-1,67 (m, 1H), 2,27-2,39 (m, 1H), 2,73-2,91 (m, 3 H),

3,23 (q, $J = 2,0$ Hz, 1H), 3,4 (s a, 1H), 3,62 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 3,98 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,59-7,70 (m, 3H), 7,95 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H).

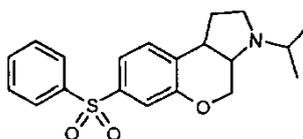


i. $R_3R_4C=O$, DCM : MeOH (9 : 1), DIEA, NaCNBH₃, THF, AcOH. ii. R_3R_4-Br , DIEA, DMF.

Ejemplo 57

15 7-(Fenilsulfonyl)-3-(propan-2-il)-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrocromeno[3,4-b]pirrol

20



25

30

Se disolvió clorhidrato de 7-(fenilsulfonyl)-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrocromeno[3,4-b]pirrol (enantiómero 1, Ejemplo 55, 20 mg, 0,08 mmoles) en 500 μ l de DCE : MeOH (9 : 1). Después de 10 min de agitación, se añadieron secuencialmente propan-2-ona (7 μ l, 1,5 eq), una disolución 1 M de cianoborohidruro de sodio en THF (0,16 ml, 0,16 mmoles) y ácido acético (50 μ l). Después de agitar durante 16 h, la mezcla de reacción se pasó a través de un tapón de gel de sílice y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por EM/CL preparativa usando el procedimiento convencional. El material resultante se disolvió en una pequeña cantidad de DCM, se trató con HCl 1,0 N en éter dietílico y se evaporó el disolvente proporcionando clorhidrato de 7-(fenilsulfonyl)-3-(propan-2-il)-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrocromeno[3,4-b]pirrol. EM m/z 358,1 [M + H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,30 (d, $J = 1,6$ Hz, 3 H), 1,35 (d, $J = 1,6$ Hz, 3 H), 1,83-1,88 (m, 1H), 2,62-2,66 (m, 1H), 3,21-3,24 (m, 1H), 3,37 (s a, 1H), 3,66-3,72 (m, 2H), 4,10-4,24 (m, 3 H), 4,23-4,41 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,52-7,77 (m, 5H), 7,97 (d, $J = 2$ Hz 1H), 10,4 (s a, 1H).

35

Los siguientes ejemplos se prepararon esencialmente como se ha descrito anteriormente. Todos los siguientes compuestos se aislaron como sales de HCl.

40

45

50

55

60

65

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Ex. N°	Nombre químico	MS m/z, [M+H] ⁺	Estereoquímica	Supercóntigo	Material de partida
57	7- (fenilsulfonil) -3- (propan-2-il) 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3,4-b] pirrol	358.1	Enantiómero 1	Ejemplo 55	propan-2-one
58	7- (fenilsulfonil) -3- (propan-2-il) 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3,4-b] pirrol	358.1	Enantiómero 2	Ejemplo 56	propan-2-one
59	3-ciclobutil-7- (fenilsulfonil) 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3,4-b] pirrol	370.1	Enantiómero 1	Ejemplo 55	ciclobutanona
60	3-ciclobutil-7- (fenilsulfonil) 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3,4-b] pirrol	370.1	Enantiómero 2	Ejemplo 56	ciclobutanona
61	3-ciclobutil-7- (fenilsulfonil) 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3,4-b] pirrol	384.2	Enantiómero 1	Ejemplo 55	ciclopentanona
62	3-ciclobutil-7- (fenilsulfonil) 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3,4-b] pirrol	384.2	Enantiómero 2	Ejemplo 56	ciclopentanona
63	3-ciclobutil-7- (fenilsulfonil) 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3,4-b] pirrol	398.2	Enantiómero 1	Ejemplo 55	ciclohexanona
64	3-ciclobutil-7- (fenilsulfonil) 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3,4-b] pirrol	398.2	Enantiómero 2	Ejemplo 56	ciclohexanona
65	7- (fenilsulfonil) -3- (tetrahidrofurano-3-il) 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3,4-b] pirrol	386.1	Enantiómero 1	Ejemplo 55	dihidrofurano-3 (2H) -ona
66	7- (fenilsulfonil) -3- (tetrahidrofurano-3-il) 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3,4-b] pirrol	386.1	Enantiómero 2	Ejemplo 56	dihidrofurano-3 (2H) -ona
67	3- (2,2-difluoroetil) -7- (fenilsulfonil) 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3,4-b] pirrol	380.1	Enantiómero 1	Ejemplo 55	1-etoxi-2,2-difluoroetanol
68	7- (fenilsulfonil) -3- (tetrahidro-2H-piran-4-il) 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3,4-b] pirrol	400.2	Enantiómero 1	Ejemplo 55	tetrahidro-4H-piran-4-ona
69	7- (fenilsulfonil) -3- (tetrahidro-2H-piran-4-il) 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3,4-b] pirrol	400.2	Enantiómero 2	Ejemplo 56	tetrahidro-4H-piran-4-ona
70	3- (ciclopentimetilo) -7- (fenilsulfonil) 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3,4-b] pirrol	398.2	Enantiómero 1	Ejemplo 55	carbaldéido de ciclopentano
71	3- (ciclopentimetilo) -7- (fenilsulfonil) 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3,4-b] pirrol	398.2	Enantiómero 2	Ejemplo 56	carbaldéido de ciclopentano
72	3- (ciclopentimetilo) -7- (fenilsulfonil) 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3,4-b] pirrol	370.1	Enantiómero 2	Ejemplo 56	carbaldéido de ciclopentano
73	7- [(5-bromopiridin-3-il) sulfonil] [3,4-b] pirrol -3-ciclobutil-1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno	449.0	Enantiómero 1	Ejemplo 28	ciclobutanona
74	[(5-metoxipiridin-3-il) sulfonil] 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3,4-b] pirrol -3-ciclobutil-7	401.1	Enantiómero 1	Ejemplo 33	ciclobutanona

(Continuación)

Ex. N°	Nombre químico	MS m/z, [M+H] ⁺	Estereoquímica	Supercóntigo	Material de partida
75	[[5-fluoropiridin-3-il] sulfonil] 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3,4-b] pirrol - 3-ciclobutil-7	389.1	Enantiómero 1	Ejemplo 29	ciclobutanona
76	7 - [[5-cloropiridin-3-il] sulfonil] [3,4-b] pirrol -3-ciclobutil-1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno	405.1	Enantiómero 1	Ejemplo 30	ciclobutanona
77	3- (2,2-difluoroetil) -7- (fenilsulfonil) 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3,4-b] pirrol	380.1	Enantiómero 2	Ejemplo 56	1-etoxi-2,2-difluoroetanol
78	7 - [[5-bromopiridin-3-il] sulfonil] [3,4-b] pirrol -3-ciclobutil-1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno	449.0	Enantiómero 2	Ejemplo 31	ciclobutanona
79	[[5-metoxipiridin-3-il] sulfonil] 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3,4-b] pirrol - 3-ciclobutil-7	401.1	Enantiómero 2	Ejemplo 35	ciclobutanona
80	[[5-fluoropiridin-3-il] sulfonil] 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3,4-b] pirrol - 3-ciclobutil-7	389.1	Enantiómero 2	Ejemplo 32	ciclobutanona
81	7 - [[5-cloropiridin-3-il] sulfonil] [3,4-b] pirrol -3-ciclobutil-1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno	405.1	Enantiómero 2	Ejemplo 34	ciclobutanona
82	3-ciclobutil-7 [(2-il-6-metilpiridin) sulfanil] 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3,4-b] pirrol	353.2	Enantiómero 1	Ejemplo 21	ciclobutanona
83	3-ciclobutil-7 [(2-il-6-metilpiridin) sulfanil] 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3,4-b] pirrol	369.2	Enantiómero 1	Ejemplo 22	ciclobutanona
84	3-ciclobutil-7 [(2-il-6-metilpiridin) sulfanil] 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3,4-b] pirrol	385.2	Enantiómero 1	Ejemplo 23	ciclobutanona
85	3-ciclobutil-7 [(2-il-6-metilpiridin) sulfanil] 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3,4-b] pirrol	385.2	Enantiómero 2	Ejemplo 24	ciclobutanona
86	3-ciclobutil-7 - [[5- (trifluorometil) piridin-3-il] sulfonil] 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3,4-b] pirrol	439.1	Enantiómero 1	Ejemplo 51	ciclobutanona
87	3-ciclobutil-7 - [[5- (trifluorometil) piridin-3-il] sulfonil] 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3,4-b] pirrol	439.1	Enantiómero 2	Ejemplo 52	ciclobutanona
88	3-ciclobutil-8- (fenilsulfonil) 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3,4-b] pirrol	370.1	Enantiómero 1	Ejemplo 53	ciclobutanona
89	3-ciclobutil-8- (fenilsulfonil) 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3,4-b] pirrol	370.1	Enantiómero 2	Ejemplo 54	ciclobutanona

Ejemplo 88. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,67-1,91 (m, 3H), 2,13-2,20 (m, 1H), 2,26-2,36 (m, 3H), 2,69-2,78 (m, 1H), 3,06-3,14 (m, 1H), 3,32-3,39 (m, 1H), 3,85 (q, *J* = 1,8 Hz 1H), 3,93-4,11 (m, 2H), 4,28-4,36 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,56-7,76 (m, 4H), 7,98-8,01 (m, 3H), 10,6 (s, 1H).

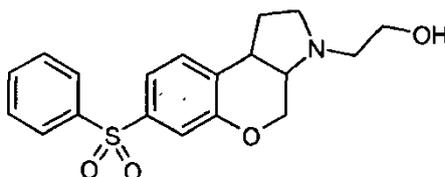
5 Ejemplo 89. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,67-1,89 (m, 3H), 2,13-2,20 (m, 1H), 2,26-2,37 (m, 3H), 2,71-2,76 (m, 1H), 3,08-3,12 (m, 1H), 3,32-3,37 (m, 1H), 3,85 (q, *J* = 1,8 Hz 1H), 3,91-4,01 (m, 2H), 4,28-4,36 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,59-7,75 (m, 4H), 7,94-7,98 (m, 3H), 10,6 (s, 1H).

Ejemplo 90

10

2-[7-(Fenilsulfonil)-1,3a,4,9b-tetrahidrocromeno[3,4-b]pirrol-3(2H)-il]etanol

15



20 Se preparó una disolución madre 0,20 N de clorhidrato de 7-(fenilsulfonil)-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrocromeno[3,4-b]pirrol (enantiómero 1, Ejemplo 55, 343 mg, 0,8 mmoles) en DMF (4 ml). A 400 μl (0,08 mmoles) de esta disolución madre se añadió DIEA (21 μl, 1,5 eq) y 1-bromoetanol (9 μl, 0,9 eq). La reacción se agitó a 60 °C durante 16 h y se evaporó el disolvente. El producto en bruto resultante se purificó por EM/CL preparativa y se concentró proporcionando el producto como una sal de ácido trifluoroacético. La conversión en la sal de HCl se llevó a cabo disolviendo el producto en DCM, añadiendo HCl 1 M en Et₂O y evaporando el disolvente. EM m/z 360,1 [M + H]⁺.
 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,71 (s a, 1H), 2,69 (s a, 1H), 3,25 (s a, 2H), 3,55 (s a, 2H), 3,70-3,83 (m, 3H), 4,12 (s a, 1H), 4,23-4,32 (m, 2H), 5,36 (s a, 1H), 7,43 (s a, 1H), 7,52-7,68 (m, 6H), 7,97 (d, , *J* = 2 Hz, 1H), 10,0 (s a, 1H).

30 Los siguientes ejemplos se prepararon esencialmente como se ha descrito en las etapas sintéticas anteriores. Todos los compuestos se aislaron como sales de HCl.

35

40

45

50

55

60

65

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

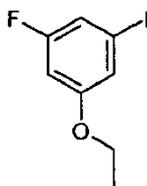
Ex No.	Nombre químico	MS m/z. [M+H] ⁺	Estereoquímica	Supercódigo	Material de partida
90	2-[7-(fenilsulfonil) 1,3a, 4,9b-tetrahidrocromeno [3,4-b] pirrol-3(2H)-il] etanol	360.1	Enantiómero 1	Ejemplo 55	2-bromoetanol
91	3-(2-metilpropil)-7-(fenilsulfonil) 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3,4-b] pirrol	372.2	Enantiómero 1	Ejemplo 55	1-bromo-2-metilpropano
92	3-(2-metoxietil)-7-(fenilsulfonil) 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3,4-b] pirrol	374.1	Enantiómero 1	Ejemplo 55	1-bromo-2-metoxietano
93	3-[7-(fenilsulfonil) 1,3a, 4,9b-tetrahidrocromeno [3,4-b] pirrol-3(2H)-il] propan-1-ol	374.1	Enantiómero 1	Ejemplo 55	3-bromopropan-1-ol
94	3-(4-metilpentil)-7-(fenilsulfonil) 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3,4-b] pirrol	400.2	Enantiómero 1	Ejemplo 55	1-bromo-4-metilpentano
95	3-bencil-7-(fenilsulfonil) 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3,4-b] pirrol	406.1	Enantiómero 1	Ejemplo 55	(bromometil) benceno
96	3-(2-feniletil)-7-(fenilsulfonil) 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3,4-b] pirrol	420.2	Enantiómero 1	Ejemplo 55	(2-bromoetil) benceno
97	2-[7-(fenilsulfonil) 1,3a, 4,9b-tetrahidrocromeno [3,4-b] pirrol-3(2H)-il] etanol	360.1	Enantiómero 2	Ejemplo 56	2-bromoetanol
98	3-(2-metilpropil)-7-(fenilsulfonil) 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3,4-b] pirrol	372.2	Enantiómero 2	Ejemplo 56	1-bromo-2-metilpropano
99	3-(2-metoxietil)-7-(fenilsulfonil) 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3,4-b] pirrol	374.1	Enantiómero 2	Ejemplo 56	1-bromo-2-metoxietano
100	3-[7-(fenilsulfonil) 1,3a, 4,9b-tetrahidrocromeno [3,4-b] pirrol-3(2H)-il] propan-1-ol	374.1	Enantiómero 2	Ejemplo 56	3-bromopropan-1-ol
101	3-(4-metilpentil)-7-(fenilsulfonil) 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3,4-b] pirrol	400.2	Enantiómero 2	Ejemplo 56	1-bromo-4-metilpentano
102	3-bencil-7-(fenilsulfonil) 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3,4-b] pirrol	406.1	Enantiómero 2	Ejemplo 56	(bromometil) benceno
103	3-(2-feniletil)-7-(fenilsulfonil) 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3,4-b] pirrol	420.2	Enantiómero 2	Ejemplo 56	(2-bromoetil) benceno

Los Ejemplos 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111 en la tabla a continuación se prepararon esencialmente como se ha descrito para el Ejemplo 1 a partir del 7-yodo-1,3a,4,9b-tetrahidrocromeno[3,4-b]pirrol-3(2H)-carboxilato de *tert*-butilo racémico P01 y el tiol correspondiente. Todos los siguientes compuestos se aislaron como sales de HCl.

Entrada	Nombre químico	MS m/z, [M+H] ⁺	Estereoquímica	Material de partida
Ejemplo 104	7 - (fenilsulfonyl) 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3,4-b] pirrol	316.1	racémica	bencenotiol
Ejemplo 105	7 - [(3,5-difluorofenil) sulfonyl] 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3,4-b] pirrol	352.1	racémica	3,5-difluorobenzenethiol
Ejemplo 106	7 - (fenilsulfinil) 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3,4-b] pirrol	300.1	racémica	bencenotiol
Ejemplo 107	7 - {[3- (propan-2-iloxi) fenil] sulfonyl} 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3,4-b] pirrol	374.1	racémica	3- (propan-2-iloxi) bencenotiol
Ejemplo 108	7 - {[3-fluoro-5- (propan-2-iloxi) fenil] sulfonyl} 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3,4-b] pirrol	392.1	racémica	1-fluoro-3-yodo-5- (Propan-2-iloxi) benceno
Ejemplo 109	7 - [(3-fluoro-5-metoxifenil) sulfonyl] 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3,4-b] pirrol	364.1	racémica	1-fluoro-3-yodo-5-metoxibenceno
Ejemplo 110	7 - [(5-metoxipiridin-3-il) sulfonyl] 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3,4-b] pirrol	347.1	racémica	3-yodo-5-metoxipiridina
Ejemplo 111	7 - [(5-cloropiridin-3-il) sulfonyl] 1,2,3,3a, 4,9b-hexahidrocromeno [3,4-b] pirrol	351.0	racémica	3-cloro-5-yodopiridina

SM01

1-Etoxi-3-fluoro-5-yodobenceno



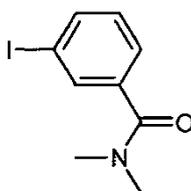
Se disolvió ácido (3-etoxi-5-fluorofenil)borónico (2,5 g, 0,014 moles) en THF (30 ml) y se añadió una disolución de yoduro de sodio (4,1 g, 0,028 moles) en H₂O (15 ml), seguido de una disolución de cloramina T (7,8 g, 0,1 moles) en H₂O (15 ml). Después de 20 h de agitación, la mezcla de reacción se extrajo con éter dietílico (3x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se evaporó el disolvente. El residuo resultante se trituró con hexanos (3x) y se combinaron las fases de hexanos. El disolvente se evaporó dando 1-etoxi-3-fluoro-5-yodobenceno como un aceite naranja. El producto se usó en la siguiente etapa de reacción sin más purificación.

Los siguientes ejemplos se prepararon esencialmente como se ha descrito inmediatamente anteriormente.

Preparación	Nombre químico	Material de partida
SM01	1-etoxi-3-fluoro-5-yodobenceno	(3-etoxi-5-fluorofenil) de ácido borónico
SM02	1-fluoro-3-yodo-5-metoxibenceno	(3-fluoro-5-metoxifenil)de ácido borónico
SM03	1-fluoro-3-yodo-5-(Propan-2-iloxi) benceno	[3-fluoro-5- (propan-2-iloxi) fenil] de ácidoborónico
SM04	1-fluoro-3-yodo-5-(2-metilpropoxi) benceno	[3-fluoro-5- (2-metilpropil) fenil] de ácido borónico

SM05

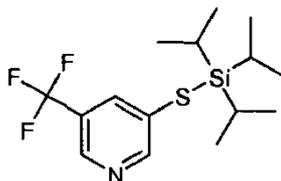
3-Yodo-N,N-dimetilbenzamida



Se añadió EDCI (1,3 g, 6,6 mmoles) a una disolución de dimetilamina en THF (2 M, 6 ml, 10 mmoles) y ácido 3-yodobenzoico (1,5 g, 6 mmoles). Después de 18 h de agitación la reacción se transfirió a agua, y a continuación se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó proporcionando el producto como un aceite transparente viscoso. El producto se usó en la siguiente etapa de reacción sin más purificación. MS m/z: 276 [M + H]⁺

SM06

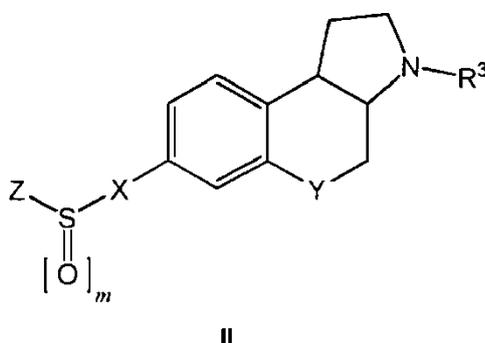
3-Trifluorometil-5-triisopropilsilanilsulfanil-piridina



Se burbujeó tolueno anhidro con gas argón durante 1 h antes de usarse. Se introdujeron acetato de paladio (0,050 g, 0,22 mmoles), trifenilfosfina (0,255 g, 0,973 mmoles), carbonato de cesio (1,87 g, 5,75 mmoles) y 3-bromo-5-trifluorometil-piridina (1,00 g, 4,42 mmoles) en un matraz redondo de 50 ml bajo argón. Se añadieron tolueno (10 ml) y triisopropilsilanotiol (1,23 ml, 5,75 mmoles). La reacción se agitó a 100 °C durante la noche, a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con hexanos. La suspensión se filtró a través de un tapón de Celite. El filtrado se concentró proporcionando 3-trifluorometil-5-triisopropilsilanilsulfanil-piridina, que se usó en la siguiente etapa de reacción sin más purificación.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura de fórmula II



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R³ está seleccionado de H, alquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)alcoxi (C₁-C₆), CO-alquilo (C₁-C₆), CONH-alquilo (C₁-C₆), CO₂-alquilo (C₁-C₆), SO₂-alquilo (C₁-C₆), SO₂NH-alquilo (C₁-C₆), CO-arilo (C₆-C₁₀), CONH-arilo (C₆-C₁₀), CO₂-arilo (C₆-C₁₀), SO₂-arilo (C₆-C₁₀), SO₂NH-arilo (C₆-C₁₀), arilo (C₆-C₁₀), alquil (C₁-C₆)arilo (C₆-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₁₀), CO-cicloalquilo (C₃-C₁₀), CONH-cicloalquilo (C₃-C₁₀), CO₂-cicloalquilo (C₃-C₁₀), SO₂-cicloalquilo (C₃-C₁₀), SO₂NH-cicloalquilo (C₃-C₁₀), alquil (C₁-C₆)cicloalquilo (C₃-C₁₀), CO-alquil (C₁-C₆)cicloalquilo (C₃-C₁₀), CONH-alquil (C₁-C₆)cicloalquilo (C₃-C₁₀), CO₂-alquil (C₁-C₆)cicloalquilo (C₃-C₁₀), SO₂-alquil (C₁-C₆)cicloalquilo (C₃-C₁₀), SO₂NH-alquil (C₁-C₆)cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉), alquil (C₁-C₆)heterocicloalquilo (C₂-C₉), CONH-alquil (C₁-C₆)heterocicloalquilo (C₂-C₉), CO-alquil (C₁-C₆)heterocicloalquilo (C₂-C₉), CO₂-alquil (C₁-C₆)heterocicloalquilo (C₂-C₉), SO₂-alquil (C₁-C₆)heterocicloalquilo (C₂-C₉), SO₂NH-alquil (C₁-C₆)heterocicloalquilo (C₂-C₉), heteroarilo (C₅-C₉), CO-heteroarilo (C₅-C₉), CONH-heteroarilo (C₅-C₉), CO₂-heteroarilo (C₅-C₉), SO₂-heteroarilo (C₅-C₉), SO₂NH-heteroarilo (C₅-C₉), alquil (C₁-C₆)heteroarilo (C₅-C₉), CO-alquil (C₁-C₆)heteroarilo (C₅-C₉), CONH-alquil (C₁-C₆)heteroarilo (C₅-C₉), SO₂-alquil (C₁-C₆)heteroarilo (C₅-C₉), SO₂NH-alquil (C₁-C₆)heteroarilo (C₅-C₉) y CO₂-alquil (C₁-C₆)heteroarilo (C₅-C₉), en el que cualquiera de los anteriores, excepto H, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes y a condición de que heteroarilo (C₅-C₉) no sea 1,3,4-triazol opcionalmente sustituido en cualquiera de alquil (C₁-C₆)heteroarilo (C₅-C₉), CO-alquil (C₁-C₆)heteroarilo (C₅-C₉), CONH-alquil (C₁-C₆)heteroarilo (C₅-C₉) y CO₂-alquil (C₁-C₆)heteroarilo (C₅-C₉);

Y es CH₂ o O;

X está ausente, O, NR⁴ o alquilo (C₁-C₄);

R⁴ es H o alquilo (C₁-C₆);

m es 1 ó 2; y

Z está seleccionado de cicloalquilo (C₃-C₁₀), alquil (C₁-C₆)cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉), alquil (C₁-C₆)heterocicloalquilo (C₂-C₉), arilo (C₆-C₁₀), alquil (C₁-C₆)arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₅-C₉) y alquil (C₁-C₆)heteroarilo (C₅-C₉), en el que cualquiera de los anteriores está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o

Z es NR⁸R⁹ en la que R⁸ y R⁹ están seleccionados cada uno independientemente de H, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₁₀), alquil (C₁-C₆)cicloalquilo (C₃-C₁₀), arilo (C₆-C₁₀), alquil (C₁-C₆)arilo (C₆-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉), alquil (C₁-C₆)heterocicloalquilo (C₂-C₉), heteroarilo (C₅-C₉) y alquil (C₁-C₆)heteroarilo (C₅-C₉), en el que cualquiera de los anteriores, con la excepción de H, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes y a condición de que R⁸ y R⁹ no sean ambos H; o

R⁸ y R⁹ se toman conjuntamente para formar un anillo de heterocicloalquilo (C₂-C₉) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y

en los que dichos sustituyentes están seleccionados del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₄), COOH, formilo, acilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), OH, aminoalquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), NO₂, CN, NH₂, mono- o di-alquil (C₁-C₆)amino, oxo, arilo (C₆-C₁₀), alquil (C₁-C₆)arilo (C₆-C₁₀), ariloxi (C₆-C₁₀), alcoxi (C₁-C₆)arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₅-C₉), heteroariloxi (C₅-C₉), alquil (C₁-C₆)heteroarilo (C₅-C₉), alcoxi (C₁-C₆)heteroarilo (C₅-C₉), alcoxi (C₁-C₆)carbonilo, cicloalquilo (C₃-C₁₀), cicloalquiloxi (C₃-C₁₀), cicloalquil (C₃-C₁₀)alcoxi (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉), heterocicloalquiloxi (C₂-C₉), alquil (C₁-C₆)heterocicloalquilo (C₂-C₉), alcoxi (C₁-C₆)heterocicloalquilo (C₂-C₉), alquil (C₁-C₆)alcoxi (C₁-C₆)carbonilo, alquil (C₁-C₆)sulfinilo, alquil (C₁-C₆)sulfonilo, mono- y di-alquil (C₁-C₆)aminocarbonilo, aciltio (C₁-C₆) y aciloxi (C₁-C₆).

2. Un compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

Z está seleccionado de cicloalquilo (C₃-C₁₀), alquil (C₁-C₆)cicloalquilo (C₃-C₁₀), heterocicloalquilo (C₂-C₉), alquil (C₁-C₆)heterocicloalquilo (C₂-C₉), arilo (C₆-C₁₀), alquil (C₁-C₆)arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₅-C₉) y alquil (C₁-C₆)heteroarilo (C₅-C₉), en el que cualquiera de los anteriores está opcionalmente sustituido con uno o más

sustituyentes.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

5 R^3 está seleccionado de H, alquilo (C_1-C_6), hidroxialquilo (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)alcoxi (C_1-C_6), arilo (C_6-C_{10}), alquil (C_1-C_6)arilo (C_6-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_{10}), alquil (C_1-C_6)cicloalquilo (C_3-C_{10}), heterocicloalquilo (C_2-C_9), alquil (C_1-C_6)heterocicloalquilo (C_2-C_9) y heteroarilo (C_5-C_9), en el que cualquiera de los anteriores, excepto H, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

10 4. Un compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

Z es arilo (C_6-C_{10}) o heteroarilo (C_5-C_9), en el que cualquiera de los anteriores está opcionalmente sustituido con entre uno o más sustituyentes.

15 5. Un compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

X está ausente;

18 R^3 está seleccionado de H, alquilo (C_1-C_6), hidroxialquilo (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)alcoxi (C_1-C_6), arilo (C_6-C_{10}), alquil (C_1-C_6)arilo (C_6-C_{10}), cicloalquilo (C_3-C_{10}), alquil (C_1-C_6)cicloalquilo (C_3-C_{10}), heterocicloalquilo (C_2-C_9), alquil (C_1-C_6)heterocicloalquilo (C_2-C_9) y heteroarilo (C_5-C_9), en el que cualquiera de los anteriores, excepto H, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y

20 Z está seleccionado de cicloalquilo (C_3-C_{10}), alquil (C_1-C_6)cicloalquilo (C_3-C_{10}), heterocicloalquilo (C_2-C_9), alquil (C_1-C_6)heterocicloalquilo (C_2-C_9), arilo (C_6-C_{10}), alquil (C_1-C_6)arilo (C_6-C_{10}), heteroarilo (C_5-C_9) y alquil (C_1-C_6)heteroarilo (C_5-C_9), en el que cualquiera de los anteriores está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

25 6. Una composición que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

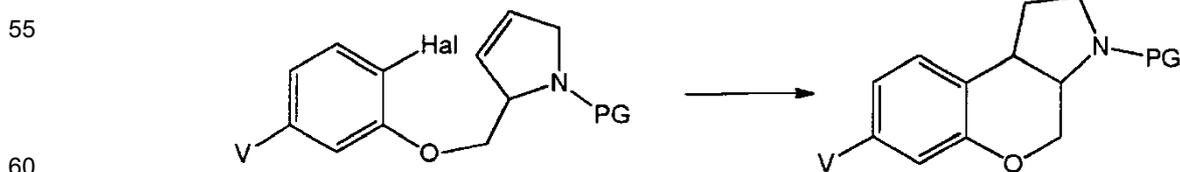
30 7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de trastornos de la memoria, ansiedad, epilepsia, migraña, ataques de pánico, depresión, trastorno bipolar, trastornos obsesivos-compulsivos, trastornos de la cognición/cognitivos, deterioro cognitivo leve (DCL), demencia senil, psicosis, esquizofrenia, ADHD/ADD; dolor que incluye dolor neuropático y dolor crónico; traumatismo craneoencefálico o lesión; enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ELA) o esclerosis múltiple; la adicción y/o abstinencia de sustancias tales como narcóticos, etanol (alcoholismo), nicotina y/o benzodiazepinas; trastornos del sueño/de la vigilia; o para el tratamiento de afecciones, trastornos o enfermedades gastrointestinales (GI) tales como síndrome del intestino irritable (SII), trastorno funcional del intestino; o para el tratamiento de afecciones, trastornos o enfermedades relacionadas con comportamientos de la alimentación o consumo de alimentos tales como anorexia, caquexia y obesidad.

35 8. Un compuesto según la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de ADHD/ADD, deterioro cognitivo leve (DCL) o trastornos del sueño/de la vigilia.

40 9. Un compuesto según la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, demencia senil, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ELA) o esclerosis múltiple.

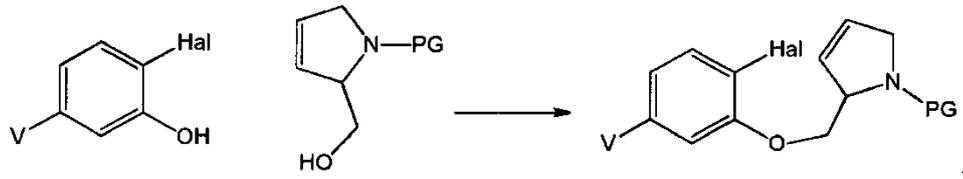
45 10. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la mejora de la cognición o memoria.

50 11. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula II que comprende la etapa de:



en la que Hal es bromo o yodo, y V es metoxi o H; y en la que PG indica un grupo protector.

65 12. Un procedimiento según la reivindicación 11 que comprende la etapa de:



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65